

Aus der
Universitätskinderklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WILMSTUMOR-THERAPIE-
STUDIE (GPO/WTS) DER GESELLSCHAFT FÜR
PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE E.V., 1980-1983

INAUGURAL-DISSERTATION

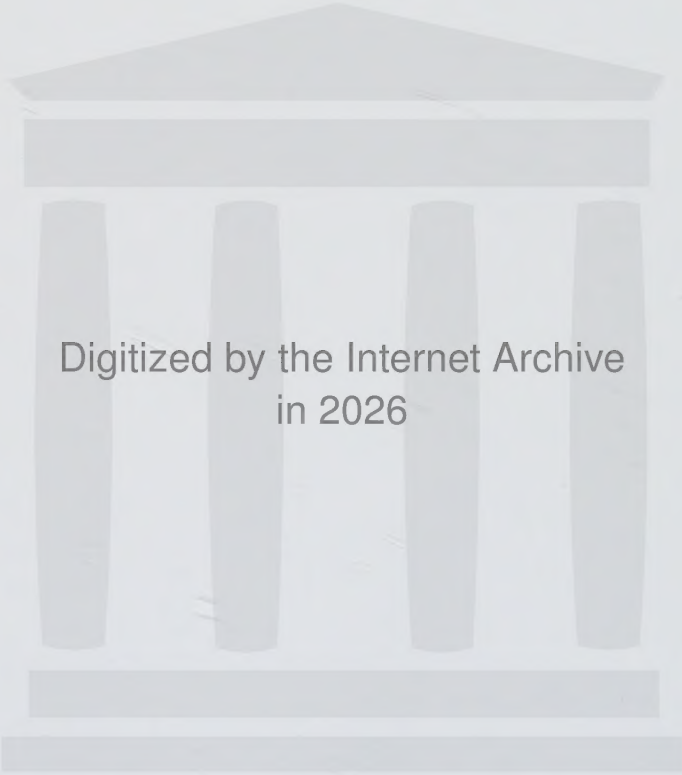
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

MICHAEL RUDOLF SCHWENGER

aus Mainz

Mainz, 1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der
Universitätskinderklinik
der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WILMSTUMOR - THERAPIE -
STUDIE (GPO / WTS) DER GESELLSCHAFT FÜR
PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE E. V., 1980 - 1983

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz dem
Fachbereich Medizin vorgelegt

von Michael Rudolf Schwenger
aus Mainz

Mainz, 1984

Dekan : Professor Dr. med. J. Michaelis
1. Gutachter : Professor Dr. med. P. Gutjahr
2. Gutachter : Professor Dr. med. R. Hohenfellner

Tag der Promotion: 25.06.1986

meinen Eltern
Judith

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. P. Gutjahr, unter dessen Anleitung die Dissertation angefertigt worden ist, für seine fördernde Unterstützung, sowie vor allem für seine außergewöhnlich gute Betreuung in allen Phasen bei der Entstehung dieser Arbeit.

Ein Dank auch an die Mitarbeiter im Institut für Med. Statistik und Dokumentation (Leiter: Prof. Dr. Michaelis), insbesondere Herrn Dipl. Med. Inf. P. Kaatsch und seinen Mitarbeitern.

Des weiteren bedanke ich mich bei allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung

II. Ergebnisse der katamnestischen Erhebung 1976-1978

III. Untersuchungsgang

IV. Ergebnisse

- 1. Der prospektiven nicht-randomisierten
therapeutischen Beobachtungsstudie der
GPO/WTS 80 - 82
- 2. Auswahlkriterien
- 3. Anamnestische Angaben
- 4. Diagnostik
- 5. Morphologische (histologische) Klassi-
fizierung
- 6. Metastasen
- 7. Therapie
 - a. präoperative Therapie
 - b. Operation
 - c. Rezidiv- und Metastasenoperation
 - d. Radiotherapie
 - e. Chemotherapie

- 8. Zeitliche Abfolge von Operation bzw.
Radio- bzw. Chemotherapie
- 9. Allgemeine Angaben
- 10. Rezidive
- 11. Überlebensdaten und - kurven
- 12. Verstorbene Patienten

V. Diskussion

Literaturverzeichnis

Anhang : Erhebungsbogen

I. EINLEITUNG

Wilmstumoren*) (Nephroblastome) sind biologisch hochmaligne Tumoren der Niere. Ihr Ursprung wird als praenatal angenommen, die klinische Manifestation erfolgt überwiegend im Vorschulalter. Sie gehören zu den häufigsten malignen soliden Tumoren bei Kindern, nur gelegentlich werden sie bei Erwachsenen beobachtet. Young et al. (1975) stellen fest, daß Wilmstumoren in einer Häufigkeit von etwa 1 pro 10.000 Lebendgeburten vorkommen und daß jährlich etwa 7 von 100.000 Kindern unter 15 Jahren neu erkranken.

Vor rund einhundert Jahren wurde die erste Operation eines Wilmstumors durchgeführt. Anfang dieses Jahrhunderts bestand die alleinige Therapiemöglichkeit im Versuch einer Operation. Aus Zentren der Chirurgie wurde aus dieser Zeit über längerfristige Heilungen (etwa zwei Jahre) in zehn bis fünfundzwanzig Prozent der Fälle berichtet. Weisel et al. (1943) berichten von einer Heilungsrate von 16% nach einer Operation alleine und Stender et al. (1968) von 19,3%. Gross/Neuhauser (1950) geben die Heilungsrate der Bostoner Klinik von 1914-1930 mit 14,9% an. Mit Einführung der zusätzlichen Radiotherapie in die Behandlung der Wilmstumoren konnte die Prognose verbessert werden, wobei die Bestrahlung überwiegend postoperativ angewendet wurde. Die grundsätzlich gegebene Möglichkeit der präoperativen Radiotherapie fand nicht einhellig

*) benannt nach Max Wilms, Chirurg, Heidelberg
1867 bis 1918

Befürworter. Carl Rusche (1951), Palecek et al. (1965) und Kafka et al. (1969) waren einige der Befürworter der präoperativen Radiotherapie, wobei aber die Behauptung von Kafka, eine Nephrektomie sei nach Erreichen einer Reduktion der Tumormassengröße auf Normgröße fragwürdig, nicht mehr haltbar ist. Gross/Neuhauser (1950) sahen den Wert einer präoperativen Radiotherapie als nicht eindeutig an.

Die Prognose der Wilmstumoren wurde ganz dramatisch verbessert durch Einführung der zusätzlichen zytostatischen Therapie, und zwar war es das Actinomycin D, ein zytostatisches Antibiotikum, welches eine besonders gute Wirkung auf Wilmstumoren hatte. Sutow et al. (1970) gab eine um 20% verbesserte Heilungsrate an. Margolis et al. (1973) berichtete von einer 2-Jahres-Heilungsrate ohne Actinomycin D von 48% und mit Actinomycin D von 82%.

Insbesondere war ja die Prognose deshalb eingeschränkt, weil erstens etwa 20% der Kinder bei Diagnosestellung bereits pulmonale Metastasen haben, und andererseits ein ebenfalls beträchtlicher aber nicht genau bestimmter Teil zu dieser Zeit bereits röntgenologisch nicht nachweisbare Mikrometastasen haben dürfte, wie der früher zu beobachtende Krankheitsverlauf in der Mehrzahl der Fälle bewies.

Für das Actinomycin D wurde in der Folgezeit, das heißt in der zweiten Hälfte der sechziger Jahre und in den Jahren danach, ein optimales Schema, ferner eine optimale Therapiedauer ermittelt.

Anfang der sechziger Jahre war das Vincristin

entwickelt. Auch dieses Vinca-Alkaloid zeigte gute Wirkung auf die Wilmstumoren. Sutow et al. (1963) erzielte durch Vincristin eine signifikante Tumorverkleinerung in 8 von 13 Fällen. In der National Wilms'Tumor Study (Nationale Wilms-tumorstudie der USA) konnte im Durchschnitt das Tumorgewicht bei einer Vincristinbehandlung um etwa 1/3 des mittleren Gewichtes reduziert werden.

Als drittes Medikament kommt insbesondere in den jüngeren Jahren Adriamycin zur Anwendung; verschiedene Literaturberichte hierzu belegen den Wert dieses Zytostatikums. D'Angio (1979) stellte fest, daß das Hinzufügen von Adriamycin in besonderen Fällen einen wesentlichen zusätzlichen Gewinn bedeutet. Green et al. (1978) gaben aus einer Sammelstatistik aus 21 Publikationen die Ansprechrate von Vincristin mit 71%, die von Adriamycin mit 61% und die von Actinomycin mit 40% an.

Obwohl das seit 1958 in der Pädiatrie angewendete Endoxan für viele Jahre zumindestens hierzulande routinemäßig in der Wilmstumorbehandlung appliziert wurde, ist es für die meisten der Kinder mit Wilmstumoren aus dem therapeutischen Konzept heute verschwunden.

Wegen der Seltenheit der Wilmstumoren liegt es nahe, interdisziplinären und überregionalen Erfahrungsaustausch bezüglich der Behandlung zu pflegen. Aus diesem Grund wurde schon 1962 eine kooperative Studiengruppe für pädiatrische Malignome gegründet. Zur Zeit sind die kooperierenden Pädiater der Bundesrepublik Deutschland

in der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie e.V. zusammengeschlossen. Innerhalb dieser Gesellschaft wurde 1975 eine aktuelle und moderne, stadienadaptierte Wilmstumorthherapie diskutiert und anschließend eine Empfehlung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie e.V. zum Wilmstumor und dessen Therapie gegeben. Aus dieser Empfehlung und der später erstellten katamnestischen Erhebung über die Patienten 1976 - 1978, die innerhalb der Bundesrepublik nach der Empfehlung behandelt worden waren, entwickelte sich eine prospektive Therapiestudie (ab 1980). Der gegenwärtige Stand der Wilmstumorbearbeitung soll an Hand der in dieser Studie zusammengetragenen Informationen über die Wilms-tumoren kritisch untersucht werden.

II. ERGEBNISSE DER KATAMNESTISCHEN ERHEBUNG

1976 - 1978

Die 1975 vorgestellte Wilmstumorthherapie war eine Empfehlung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie e.V.; diese Therapie und die frühen Ergebnisse sind an anderer Stelle ausführlich dargestellt worden (Gutjahr, 1980). Es handelte sich damals nicht um eine prospektive Therapiestudie.

In diese Erhebung sind 34 Patienten als auswertbar eingegangen. Die genannte Publikation bezog sich auf den Stichtag 6/79. Mit dem Stichtag 20.05.82 wurden die aktuellen Situationen der Patienten erneut untersucht. Die Fragestellung war:

- a) Wie hoch ist das Rezidivrisiko nach längerer Nachbeobachtungszeit;
- b) Welche Spätfolgen haben sich inzwischen ergeben?

Die Untersuchungen hatten im Juni 1979 (Patienten zwischen Juni 1976 und Dezember 1978 erkrankt) ergeben:

34 Kinder gemeldet
29/34 Kinder tumorfrei (85,3%)
4/34 Kinder verstorben (11,8%)
1/34 mit Tumor überlebend

Da die Erhebung nicht im Sinne einer prospektiven Studie durchgeführt worden war (und demzufolge mit einer gewissen Selektion gerechnet werden muß), beschränkte sich die Nachfrage zu

den Patienten im Frühjahr 1982 auf die o.a. Aspekte.

Mit Stand Mai 1982 wurde folgende Information zu diesen Patienten erhoben:

34 Kinder gemeldet
5/34 Kinder verstorben (14,7%)
29/34 Kinder tumorfrei
nach 3 5/12 bis 5 11/12 Jahren

Somit hat sich zwischen 6/79 und 5/82 ein neuer Todesfall ereignet; es handelt sich um den Knaben, der in 6/79 mit Tumor überlebte und der kurze Zeit nach jener Erhebung ad exitum infolge progredientem Tumor kam. Ein weiterer Knabe, der nach weniger als zwei Jahren bei histologischem Standard-Typ (klassischer triphasischer Wilms-tumor) eine isolierte pulmonale Metastase entwickelt hatte, operiert, radio- und chemotherapeutisch behandelt worden war, ist seitdem (3 8/12 Jahre nach Metastase) anhaltend tumorfrei geblieben.

An der Erhebung über diese Kinder waren beteiligt (bei der Nachfrage in 5/82):

<u>Klinik</u>	<u>Arzt</u>
Kinderklin. Bethel-Bielefeld	Dr. Schöck
Univ.-kind.klin.Frankfurt/M.	Dr. Hinderfeld, Prof. Kornhuber
Kinderklin. St.Elis. Hamm	Dr. Knust
Univ.-kinderkl. Homburg/Saar	Dr. Wahlen
Kinderklin. Kaiserslautern	Dr. Krüger
Kinderklin. Karlsruhe	Dr. Neßler

Klinik

Kinderklinik Köln-Riehl
Univ.-kinderklin. Köln
Univ.-kinderklin. Mainz
Kinderklinik Mannheim
Univ.-kinderklin. Münster

Arzt

Dr. Evers
Prof. Rister
Prof. Gutjahr
Akad.Dir.Dr.Sauer
Dr. Brämswig,
Prof. Schellong

Anlässlich dieser Erhebung wurde auch nach Spätfolgen nach Wilmstumor Erkrankung und Therapie gefragt, eine Erhebung, die uns bei modernen Therapien onkologischer Erkrankungen, hier insbesondere des Wilmstumors, unabdingbar erscheint. Es ergaben sich bei 29 Kindern:

- 1 x behandlungsbedürftige, fixierte,
arterielle Hypertonie;
- 3 x leichte Skoliose.

Zweitumoren, endokrinologische Spätfolgen, kardiale Spätfolgen waren nicht zu erheben. Eine interstitielle Nephritis wurde nicht diagnostiziert. Ein Patient aus den 29 hatte einen bilateralen (metachronen) Wilmstumor kontralateral entwickelt *). Vesikoureteralen Reflux und rezidivierende Harnwegsinfekte kamen in einem Fall vor.

*) seither seit mehr als drei Jahren erneut in Remission.

III. UNTERSUCHUNGSGANG

Im Rahmen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie e.V.(GPO) war in Zusammenarbeit mit der Studienleitung für Wilmstumoren und dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz ein Erhebungsbogen für Wilmstumoren entwickelt worden, der die Grundlage für die Datensammlung darstellt. Der entsprechende Erhebungsbogen in seiner derzeit gültigen Version ist im Anhang dargestellt.

Die im Rahmen der GPO kooperierenden Ärzte senden zum frühest möglichen Zeitpunkt nach Patientenaufnahme bzw. Diagnosestellung einen Meldebogen für neu aufgenommenen Patienten unter Angabe von Diagnose, Geburtsdatum und Klinik an das Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (IMSD) Mainz und einen Durchschlag an die Studienleitung für Wilmstumoren. Auf diesen Meldebögen soll besonders vermerkt sein, ob die Aufnahme des Patienten in die Therapiestudie vorgesehen ist oder nicht. In letzteren Fällen verbleiben die Meldebögen beim IMSD, eine Information der Studienleitung über diese Patienten erfolgt nicht. Nach einem bestimmten zeitlichen Intervall soll dann die ausführliche Dokumentation der Patientendaten, insbesondere der therapeutischen Daten, in gleicher Weise an das IMSD und die Studienleitung erfolgen. Diese Meldung erfolgt unter strenger Berücksichtigung der gültigen Datenschutzvorschriften. Über eine zweijährige Erfahrung und den ersten Ergebnissen der kooperativen Dokumentation von Malignomen im Kindesalter be-

richtet der Leiter des IMSD Prof. Michaelis und seine Mitarbeiter (1983).

Die Daten des Erhebungsbogens werden von der Studienleitung unmittelbar durchgesehen und bei entstehenden Fragen von dort telephonisch Rücksprache mit dem behandelnden Kollegen genommen. Die Teilnahme an der Studie ist in den betreffenden Kliniken unter den beteiligten Therapeuten (Operateur, Radiotherapeut, Pädiater, möglichst auch Pathologe) abgesprochen.

Die Datenerfassung erfolgte auf einer Nixdorf Anlage 620/45 mit dem Betriebssystem DIDOS unter Durchführung umfangreicher Plausibilitätskontrollen. Auf dem zentralen Klinikrechner, einem Siemens Rechner 7.531, wurden die Daten ausgewertet. Die Daten selbst sind in dem Datenbanksystem MINDIUS gespeichert. MINDIUS wurde vom Tumorzentrum in München speziell für medizinische Verlaufsbeobachtungen entwickelt.

Die hier vorgelegte Untersuchung stellt eine Auswertung der für die Studie gemeldeten Patienten mit Wilmstumoren dar, welche in der Zeit zwischen 01.05.1980 und 30.09.1983 neu an einem Wilmstumor erkrankt waren.

Für diese Untersuchung war es erforderlich, den Informationsrückstand oder noch bestehende Unklarheiten in Detailfragen durch telephonischen oder schriftlichen Kontakt mit den meldenden Ärzten der betreffenden Kliniken auszugleichen.

Die der Studie zugrundeliegende Therapie ist ausführlich im Protokoll zur Behandlung der Wilmstumoren dargestellt, Version 1/80, Version 2/82 (Manuskript: Prof. Gutjahr).

IV. ERGEBNISSE

1. DER PROSPEKTIVEN NICHT - RANDOMISIERTEN THERAPEUTISCHEN BEOBACHTUNGSSTUDIE GPO/WTS 80 - 82

Insgesamt wurden 167 Patienten mit der Diagnose eines Wilms tumors für die Studie gemeldet. Diese 167 Patienten entstammten 48 Kinderkliniken, wobei die zusätzlichen radiotherapeutischen und operativen Fachdisziplinen hier nicht separat berücksichtigt werden.

Die stationäre Aufnahme aller Patienten erfolgte in der Zeit zwischen dem 01.05.1980 und dem 30.09.1983. Im Folgenden sind die teilnehmenden Ärzte an der Studie sowie die Kliniken, aus denen die Patienten stammten, sowie die Zahl der gemeldeten Patienten für die Teilstudien Mai 1980 bis September 1982 und Oktober 1982 bis September 1983 aufgeführt.

A = Die Gesamtzahl der Patienten vom Mai 1980
bis September 1983

B = Studie vom 01.05.80 - 30.09.82

C = Studie vom 01.10.82 - 30.09.83

<u>Klinik</u>	<u>Mitarbeiter</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
UKK Düsseldorf	Prof. Göbel, PD Dr. Jürgens	11	7	4
UKK Mainz	Prof. Gutjahr	11	9	2
Kl. Bremen St. Jürgenstraße	Dr. Spaar	10	7	3
UKK Tübingen	Prof. Niethammer, Dr. Scheel - Walter	10	8	2
Kl. Köln - Riehl	Dr. Evers	8	7	1
UKK Berlin	Prof. Riehm	7	4	3
UKK Erlangen	Dr. Schnidder	6	5	1
UKK Freiburg	Dr. Jobke	6	4	2
UKK Hamburg	Prof. Winkler, Dr. Erttmann	6	6	-
UKK Heidelberg	PD Dr. Brandeis, Dr. Ludwig	6	3	3
UKK Bonn	Dr. Köster	5	-	5
Kl. St. Augustin	Dr. Wagner - Flunkert	5	5	-
Kl. Dortmund	Prof. Diekmann	4	1	3
UKK Frankfurt	Prof. Kornhuber, Dr. Gerein	4	1	3
Kl. Koblenz	Dr. Giesen	4	3	1
Kl. Krefeld	Dr. Bonnermann, Dr. Horwitz, Dr. v. Stülpnagel	4	4	-

1

11

1

Klinik	Mitarbeiter	A	B	C
Kl. München - Schwabing	Dr. Müller - Wehrich	4	4	-
Kl. Datteln	Dr. Andler	3	1	2
Kl. Eßlingen	Dr. Wortmann	3	3	-
UKK Homburg	Dr. Wahlen	3	3	-
Kl. Karlsruhe	Dr. Neßler	3	2	1
UKK Kiel	Dr. Lassen	3	1	2
Kl. Mannheim	Akademischer Direktor Dr. Sauer	3	3	-
Kl. Osnabrück	Prof. v. Mühlendahl	3	2	1
Kl. Bielefeld - Bethel	Dr. Schöck	2	1	1
Kl. Braunschweig	PD Dr. Mau	2	2	-
UKK Gießen	Dr. Berthold	2	2	-
Kl. Hannover - Ell.	Dr. Schäfer	2	2	-
Kl. Kassel - Mönchbergstraße	Prof. Wehinger	2	2	-
UKK Marburg	Prof. Eschenbach	2	1	1
Kl. München	Prof. Bender - Götze	2	2	-
UKK Münster / Westfalen	Dr. Brämswig	2	1	1
UKK Würzburg	Dr. Kühl	2	2	-

Klinik	Mitarbeiter	A	B	C
Kl. Wuppertal	Dr. Lux	2	1	1
Kl. RWTH Aachen	Dr. Hövels - Gürich	1	1	-
Kl. Bad Mergentheim	PD Dr. Rager	1	-	1
Kl. Bremen "Links der Weser"	Dr. Tessen	1	1	-
Kl. Hagen	Dr. Müller	1	-	1
Kl. Kassel - Park Schönfeld	Dr. Hesselthaler	1	1	-
UKK Köln	Prof. Rister	1	1	-
Kl. Lübeck	Dr. Otte	1	1	-
Kl. München - Lachnerstraße	Dr. Schuster	1	1	-
Kl. Neuss	Dr. Hannen	1	1	-
Kl. Nürnberg	Dr. Schaaff	1	1	-
Kl. Oldenburg	Dr. Sehlen	1	1	-
Kl. Regensburg	Dr. Regenbrecht	1	1	-
Kl. Remscheid	PD Dr. Schumacher	1	1	-
UKK Ulm	PD Dr. Gaedicke	1	1	-

Im folgenden sind die Kliniken dargestellt, die zusammen mit einer anderen Klinik einen Patienten behandelten.

UKK Düsseldorf

1 Patient zusammen mit UKK Bonn

Kl. Bremen St. Jürgenstraße

1 Patient zusammen mit Kl. Herdecke, Dr. Tautz

1 Patient zusammen mit UKK Berlin, Prof. Riehm

UKK Tübingen

1 Patient zusammen mit Bad Mergentheim,

PD Dr. Rager

Kl. Köln - Riehl

1 Patient zusammen mit Kl. Gummersbach,

Dr. Pretel

1 Patient zusammen mit Kl. Berg. Gladbach 2,

Dr. Feldmann

UKK Erlangen

1 Patient zusammen mit Kl. Fürth, Prof. Damerow

1 Patient zusammen mit Kl. Bayreuth,

PD Dr. Wündisch

UKK Heidelberg

1 Patient zusammen mit Kl. Heilbronn,

Dr. Nawrath

1 Patient zusammen mit Filder-Klinik, Stuttgart

Kl. Krefeld

1 Patient zusammen mit Kl. Norden, Dr. Jaufen

Kl. München - Schwabing

1 Patient zusammen mit Kl. Neuburg,

Prof. Sachtleben

Kl. Datteln

1 Patient zusammen mit Kl. Coesfeld, Dr. Lang

UKK Frankfurt

1 Patient zusammen mit Dr. Roth, Fulda

Kl. München

1 Patient zusammen mit Haunersche Kl., München

UKK Münster / Westfalen

1 Patient zusammen mit Kl. Bremen, Dr. Spaar

Kl. Regensburg

1 Patient zusammen mit UKK Erlangen,

Dr. Schnidder

An der Studie waren 19 Universitätskinderkliniken sowie 29 andere Kinderkliniken beteiligt. Die Neuerkrankungen in 3 4/12 Jahren, das heißt während der Laufzeit der Studie, soweit sie die hier vorliegende Arbeit betrifft, verteilten sich folgendermaßen:

Tabelle 1: Anzahl der Neuerkrankungen im Bezug auf die teilnehmenden Kliniken
(n= 48)

in 12 Kliniken wurden zwischen 5 und 11 Neuerkrankungen an Wilmstumoren gesehen, in 12 Kliniken zwischen 3 und 4 Neuerkrankungen in 24 Kliniken zwischen 1 und 2 Neuerkrankungen

2. AUSWAHLKRITERIEN

Die 167 Kinder wurden in drei Gruppen eingeteilt:

1. Ausgeschlossene Patienten aus der Studie (AP)
2. Gruppe der Beobachtungspatienten (BP)
3. Protokollpatienten (PP)

1. Gruppe der aus der Studie ausgeschlossenen Patienten (AP)

Diese Gruppe umfaßt 28 der 167 Kinder. Ihnen wird nachfolgend keine weitere Berücksichtigung mehr geschenkt.

Ausschlusskriterien für diese 28 Kinder waren:

1. Einverständnis zur Aufnahme in die Datenverarbeitung verweigert (n= 2)
2. Einverständnis fehlt (z.B. nicht eingeholt) (n= 4)

3. Histologische Diagnose fehlt (n= 2)

4. Wilmstumorverdacht nur präoperativ bzw. bei Erstmeldung; intraoperativ, beziehungsweise histologisch nicht bestätigt (n= 5)

Es waren folgende Diagnosen: B-Zell-Tumor, Schwammniere, Osteosarkom (Irrläufer), Neuroblastom, tumorförmige xanthomatöse Pyelonephritis.

5. Initial mehr als 12-wöchige Behandlung nach einem von der vorliegenden Studie abweichenden Therapieplan (n= 4)
6. Andere Therapie durchgeführt, zum Beispiel nach völlig differenten Protokollen, bzw. fälschlicherweise gemeldeten Wilmstumorpatienten für die Studie (n= 4)

7. Ersterhebungsbögen bis zur Auswertung der vorliegenden Arbeit nicht zurückerhalten (n = 7)

2. GRUPPE DER BEOBACHTUNGSPATIENTEN (BP)

Bei den sogenannten Beobachtungspatienten handelt es sich um solche Patienten, die abweichend vom Protokoll behandelt wurden oder bei denen andere besondere Umstände vorlagen, die zwar im Rahmen dieser Studie weiter beobachtet werden, aber nicht in die Analyse der Therapiedaten für die Studie eingehen.

In diese Gruppe gehören 36 Kinder.

Die Kriterien zur Aufnahme als Beobachtungspatienten waren (es können mehrere Kriterien bei einem einzelnen Patienten zutreffen):

1. Kinder, bei denen die vorgesehene Radiotherapie erst mehr als vier Wochen postoperativ begonnen wurde (n = 8)
2. Kinder, die ansonsten nach Plan, hinsichtlich der Radiotherapie aber mit Dosen von mehr oder weniger als 20 % von der im Protokoll vorgesehenen Dosis abwichen (n = 15)
3. Kinder, bei denen die Chemotherapie erst später als zwei Wochen postoperativ eingesetzt wurde (n = 2)
4. Kinder mit so bezeichneten "groben" Chemotherapieverstößen, darunter wurde zum Beispiel verstanden, wenn Cyclophosphamid bei einem klassischen triphasischen Wilmstumor ohne Rezidiv, das heißt, initial eingesetzt wurde (n = 1)

5. Patienten mit einem Alter bei Erkrankung bzw. Diagnose von mehr als 16 Jahren (n= 4)
6. Kinder, bei denen eine Tumorbiopsie erfolgte; dies gilt nach Protokoll als grober Verstoß, nicht hingegen eine Feinnadelbiopsie, die aber nie durchgeführt wurde (n= 3)
7. Kinder, bei denen eine Fernmetastase nach weniger als 12 Wochen nach Erstbehandlung bzw. Diagnosestellung nachgewiesen wurde (n= 3)
8. Kinder, bei denen eine histologische Variante eines Wilmstumors diagnostiziert wurde (n= 10);
dabei handelt es sich um folgende Varianten:
Kongenitales mesoblastisches Nephrom, zystisch partiell differenziertes Nephrom, Klarzelltyp, rhabdoider Typ, fibrosarkomatoides Adenokarzinom.

3. Gruppe der Protokollpatienten (PP)

In diese Gruppe gehören alle übrigen Patienten, die den Kriterien, die im Studienprotokoll festgelegt worden waren, entsprachen. Dabei handelt es sich um 103 der 167 Kinder (61,7%).

Bei der Darstellung der Ergebnisse werden die Beobachtungspatienten, soweit es sich um Wilms-tumorpatienten handelt, sowie die Protokollpatienten gelegentlich zusammengefaßt, und zwar wenn es um allgemeine Kriterien, wie Alters-, Geschlechts- und Lokalisationsverteilung geht. Eine strenge Trennung dieser Patienten erfolgt

in allen Punkten, bei denen es um die therapeutische Fragestellung geht.

Daß die ausgeschlossenen Patienten hier überhaupt berücksichtigt werden (was in den sonstigen internationalen Studien nicht notwendigerweise der Fall ist), liegt darin begründet, daß sich aus den ausgeschlossenen Patienten zum Beispiel Aussagen machen lassen über den organisatorischen Gang der Studie, über Fragen wie Fehlinterpretation von präoperativ vermuteten Wilmstumoren und Aussagen über die Unmöglichkeit einer histologischen Diagnose bzw. einer fehlenden Entnahme von Tumorgewebe.

Bei den nachfolgenden Tabellen ist es möglich, daß Zahlen an manchen Stellen von den hier genannten Maximalzahlen abweichen. Dies resultiert daraus, daß nicht für alle Patienten alle Angaben zu erhalten waren.

3. ANAMNESTISCHE ANGABEN

Bei der Auswertung der anamnestischen Angaben handelt es sich um eine Untersuchung der auf den Seiten 1 und 2 des Bogens der ursprünglichen Fassung, das heißt den Punkten 1 bis 10 einschließlich, sich ergebenden Daten.

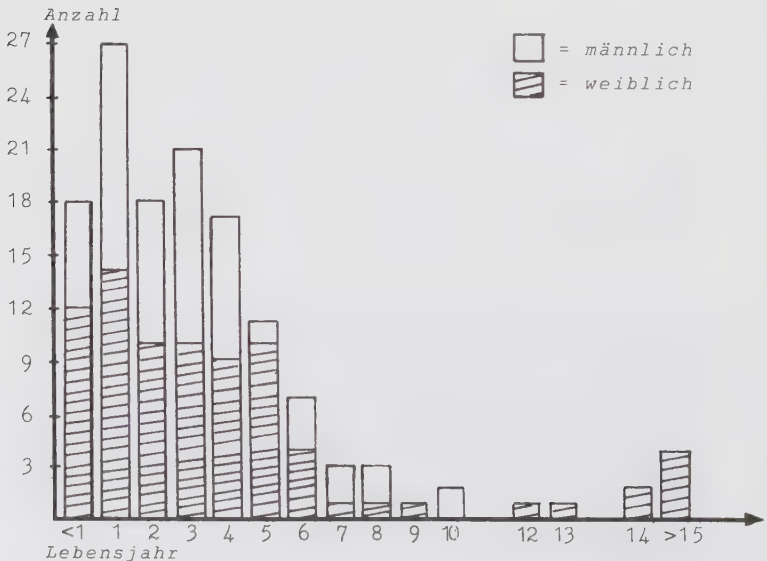
Bei den 139 auswertbaren Fällen ergab sich folgende Verteilung der Geschlechter:

Knaben 59 = 42 %

Mädchen 80 = 58 %

Das Alter bei Aufnahme war:

Tabelle 2: Alters- und Geschlechtsverteilung
(n= 139)



Nachfolgend ist die Altersverteilung angegeben, wie sie sich darstellt, wenn die einzelnen Stadien I - V in der Einteilung nach der Nationalen Wilmstumor Studie der USA berücksichtigt werden.

Tabelle 3: Altersverteilung nach Stadien
(n= 139)

Stadium	I	II	III	IV	V
Alter (Jahre)					
0 - 1	18	19	4	2	2
2 - 3	14	9	12	3	1
4 - 5	4	14	7	6	-
6 - 7	2	4	2	2	-
8 - 16	2	5	1	2	-
über 16	1	2	1	-	-
Summe	41	53	27	15	3

Die Lokalisation der Primärtumoren zeigte :

Tabelle 4: Lokalisation des Wilmstumors
(n= 139)

	Absolut	Prozent
Links	82	59,0
Rechts	54	38,9
Beidseitig	2	1,4
Extrarenal	1	0,7

Die Auswertung der Anamnesen ergab, daß der Anlass zum Arztbesuch bei 86 % der Patienten Beschwerden waren, während 10% der Kinder anlässlich der Vorsorgeuntersuchungen auffällig wurden.

Bei den Wilmstumorkindern, die erst anlässlich der Vorsorgeuntersuchung bei asymptomatischem Kinde durchgeführt wurden, handelte es sich unter Berücksichtigung des Stadiums um:

7 Kinder mit einem Tumor des Stadium I

3 Kinder im Stadium II

2 Kinder im Stadium III und

2 Kinder des Stadium V.

Abgesehen von diesen zufällig bemerkten Wilmstumoren sind folgende Krankheitsverläufe in Bezug auf die Anamnese besonders erwähnenswert:

- Ein Kind (12 Monate alt) sollte wegen einer zystischen Fehlbildung des Lungenmittellappens operiert werden. Im Rahmen der routinemäßigen präoperativen Untersuchungen fiel eine Hämaturie auf, hinter der sich ursächlich ein Wilms-tumor verbarg.

- Bei einem Knaben (6 Jahre) war eine Hodenschwellung (Varikoele) Erstsymptom; bei der Durchuntersuchung wurde ein Wilmstumor entdeckt.

- Bei einem anderen Kind (4 Jahre) bestand der Verdacht auf eine Darmblutung; das Kind wurde stationär aufgenommen und die Durchuntersuchung ergab einen Wilmstumor.

- Bei einem Knaben (3 Jahre) mit früher diagnostiziertem unilateralen Wilmstumor wurde im Rahmen der routinemäßigen regelmäßigen sonographischen Kontrolluntersuchungen ein kontralateraler metachroner Wilmstumor zufällig entdeckt.

- Bei einem Kind (3 Jahre) bestand der Verdacht auf Appendicitis.

- Bemerkenswert ist, daß bei zwei anderen Kindern (jeweils 3 Jahre) infolge einer durchge-

fürten Operation der Befund eines retroperitonealen Hämatoms festgestellt wurde (jeweils Wochen bzw. drei Monate später), wobei in einem Falle das retroperitoneale Hämatom als posttraumatisch gedeutet wurde; es stellten sich dann aber große Wilmstumoren dar.

- Schließlich war bei einem Knaben (5 Jahre) eine linksseitige Hydrocele festgestellt und der Arzt aufgesucht worden; die Durchuntersuchung ergab einen Wilmstumor.

- Ein weiteres 5 Jahre altes Kind war beim Schlittenfahren verunfallt, mit Verdacht auf eine Nierenblutung kam es in eine Klinik (Hämaturie); die Durchuntersuchung ergab ebenfalls einen Wilmstumor.

Bei den "symptomatischen" Kindern waren folgende Erstsymptome vorhanden:

Tabelle 5: Erstsymptome (n= 125)

Tumorschwellung	63,2 %
Obstipation	5,6 %
Harnwegsinfekt	4,0 %
Gewichtsabnahme	4,0 %
Hämaturie	15,2 %
Durchfall	4,0 %
Sonstige	4,0 %

Bei denjenigen Kindern, bei denen Symptome bestanden, die zur Diagnose des Wilmstumors führten, wurde der zeitliche Abstand zwischen dem ersten Auftreten des Symptoms und der stationären Aufnahme untersucht; dabei ergab sich, nachfolgend bereits unter Berücksichtigung der

fünf Krankheitsstadien, folgende Übersicht:

Tabelle 6: Zeitlicher Abstand zwischen Erstsymptom und stationärer Aufnahme
(n= 129; Angaben in Prozent)

Stadien	I	II	III	IV	V
Tage					
0 - 4	13,2	7,8	10,1	3,9	0,8
5 - 14	4,7	13,2	2,2	1,5	-
15 - 28	4,7	8,5	2,2	1,5	0,8
29 - 42	3,9	3,1	1,5	0,8	-
über 42	4,7	4,7	3,1	3,1	-

FEHLBILDUNGEN

Da Wilmstumoren nach Analysen früherer Autoren (Miller et al. 1964; Pendergrass, 1976) über zufällig oft Fehlbildungen aufweisen, wird im Meldebogen für Wilmstumorpatienten nach assoziierten Fehlbildungen gefragt.

Bei 122 Kindern (89,7%) wurden keine Fehlbildungen beobachtet.

Als Fehlbildungen bzw. Fehlbildungssyndrome kamen vor:

- 1 Patient mit Hemihypertrophie,
- 2 Patienten mit urogenitalen Fehlbildungen,
- 1 Patient mit einem EMG - Syndrom,
- 1 Patient mit einer Akrozephalosyndaktylie (Apert - Syndrom).

Weitere Fehlbildungen waren bei Wilmstumor-

ABBILDUNG 4: Gruppe der Beobachtungspatienten aufgliedert in die Stadien
I - IV (n= 35)

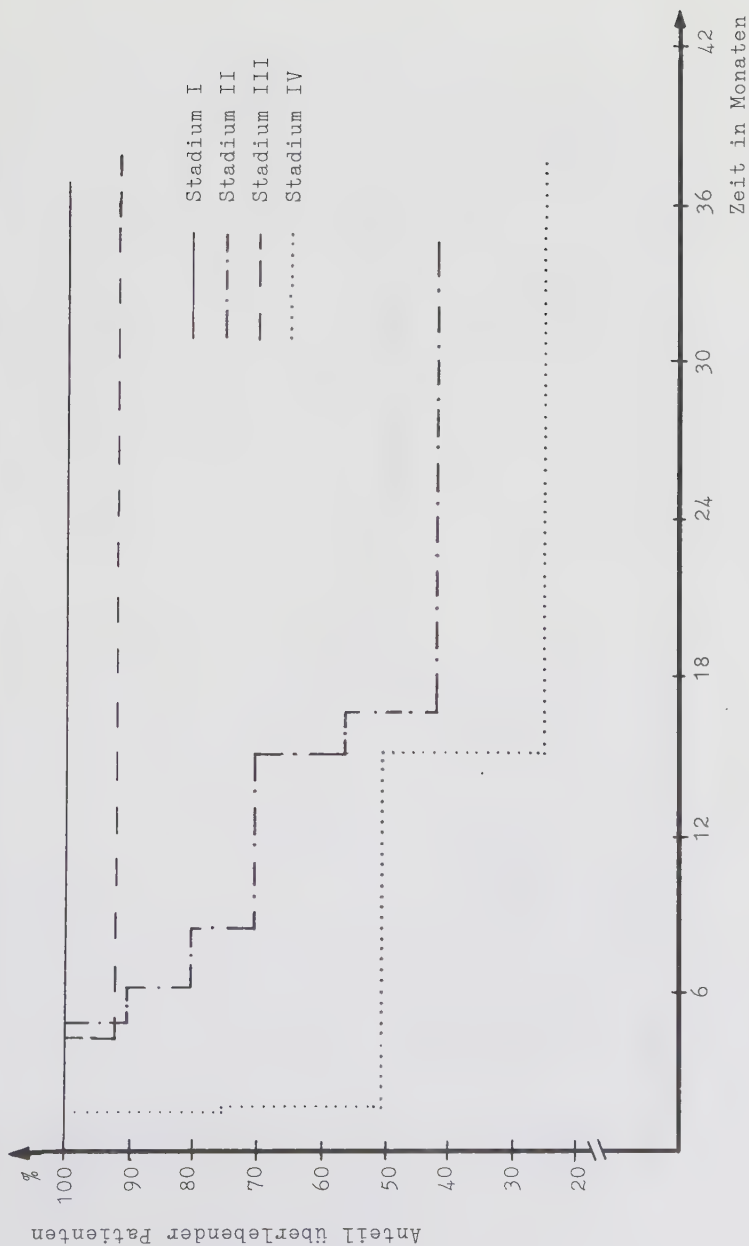
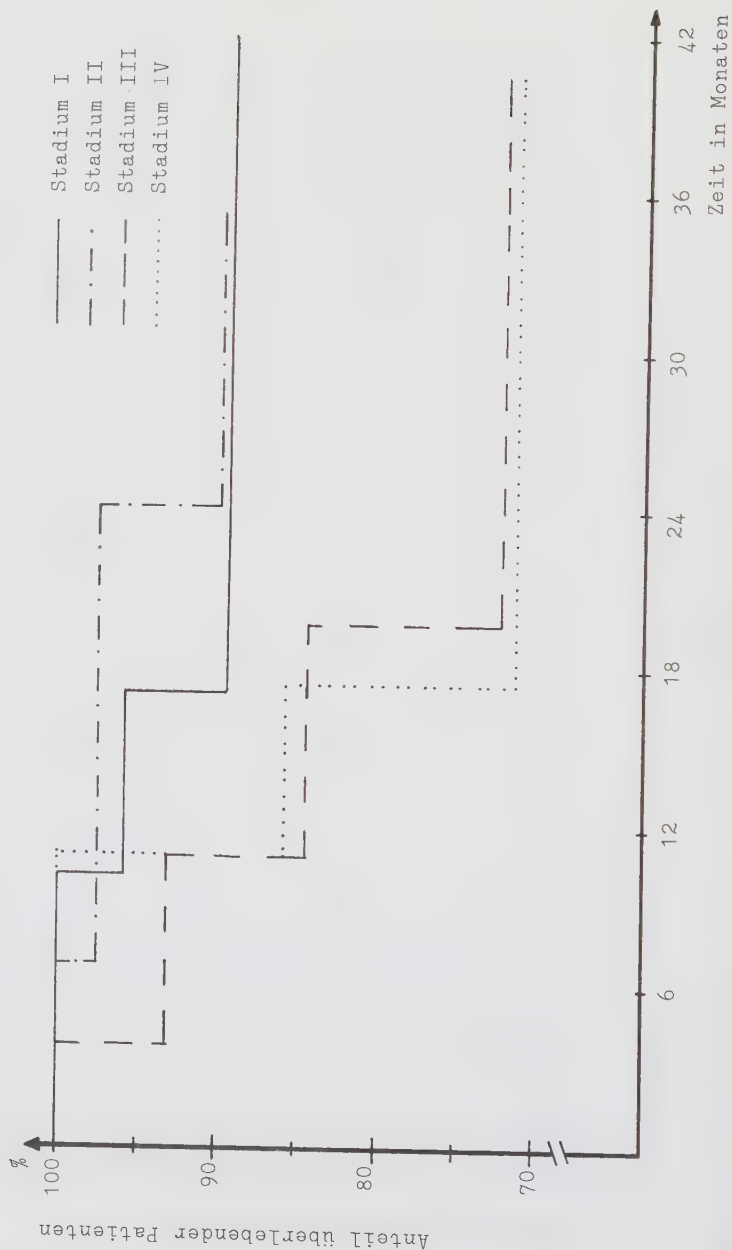


ABBILDUNG 5: Gruppe der Protokollpatienten aufgliedert in die Stadien I - IV
(n= 101)



kindern dieser Studie:

Ein Dysplasiesyndrom, das sich einem bekannten Syndrom nicht weiter zuordnen ließ; ein Kind mit einer Rötelembryopathie; ein Kind mit Megalokornea beiderseits; ein Kind mit Verdacht auf Kleinhirnhypoplasie; ein Patient mit ausgedehntem Tierfellnaevus im Bereich der Rumpfhaut; ein Patient mit Ollier Syndrom; ein Kind mit cystischer Fehlbildung des Mittellappens der Lunge und ein Kind mit Makrosomie und Makroglossie aber ohne Exomphalos, unabhängig von dem bereits oben erwähnten Kind mit kompletten EMG - Syndrom.

4. DIAGNOSTIK

Die Analyse der durchgeführten Diagnostik ist deshalb sinnvoll, da die sich anbietenden diagnostischen Maßnahmen bei Wilmstumoren in den letzten Jahren einem stetigen Wandel unterworfen waren. Ferner dient diese Untersuchung der Überprüfung, welchen Stellenwert die einzelnen diagnostischen Maßnahmen im Rahmen der Wilmstumor-diagnostik besitzen, und außerdem kann an Hand der diagnostisch durchgeführten Maßnahmen Stellung dazu genommen werden, inwieweit eine präoperative Fehldiagnose eines Wilmstumores möglicherweise weiter eingeengt werden könnte.

Tabelle 7: Prätherapeutische diagnostische Verfahren (n= 139; Angaben in Prozent)

	o.B.	path.	?	Ang.
Abdomenübersicht	5,7	43,2	2,2	48,9
i.v. Urogramm	1,4	95,8	-	2,8
Cavographie	6,5	19,4	0,7	73,4
Computertomographie	0,7	53,9	-	45,4
Ultraschall	1,4	90,0	-	8,6
Urinzytologie	38,8	10,1	3,6	47,5
Aortographie	0,7	5,7	-	93,6
Knochenszintigraphie	13,7	0,7	1,4	84,2
Rö.-Thorax	87,8	8,6	-	3,6

Zeichenerklärung:

o.B. = ohne Befund

path. = pathologischer Befund

? = unklarer Befund

Ang. = fehlende Angaben oder nicht angewandt

SONOGRAPHIE UND COMPUTERTOMOGRAPHIE:

Insgesamt war die Sonographie durchgeführt worden bei 127 Kindern (91,4 %); bei 125 war die Sonographie pathologisch.

Tabelle 8: Anwendung der Sonographie

	Absolut	Prozent
Fehlende Angaben	1	0,7
Unauffälliger Befund	2	1,4
Pathologischer Befund	125	90,0
Nicht angewendet	11	7,9
Summe	139	100,0

Die Sonographie war unauffällig in 2 Fällen, und zwar einmal bei einem Patienten im Stadium II ohne Lymphknotenbefall, wobei hier ein extrarenal gelegener Wilmstumor vorlag, und einmal bei einem Patienten mit Stadium III.

Die Computertomographie war durchgeführt worden in 76 Fällen (54,6%). Bei 75 der Kinder war eine pathologische Computertomographie nachweisbar; in einem Fall, dem extrarenal gelegenen Wilmstumor, wurde das Computertomogramm als unauffällig angegeben.

Tabelle 9: Anwendung der Computertomographie

	Absolut	Prozent
Fehlende Angaben	3	2,2
Unauffälliger Befund	1	0,7
Pathologischer Befund	75	53,9
Nicht angewendet	60	43,2
Summe	139	100,0

Keines der Kinder hatte eine pathologische Computertomographie, wenn die Sonographie unauffällig war. Andererseits war bei keinem Kinde das Sonogramm pathologisch, wenn die Computertomographie einen Normalbefund ergab. Verständlicherweise bezieht sich der Vergleich nur auf diejenigen Patienten, welche beide Untersuchungen hatten (dabei handelte es sich um 76 Kinder).

Insgesamt wurden 40 Patienten vorbehandelt. Bei den 40 Patienten wurde sowohl eine Sonographie als auch eine Computertomographie und eine i.v.-Urographie durchgeführt (protokollgerecht).

TUMORVOLUMINA

Die Tumurvolumina sollten nach Möglichkeit gemäß der Protokollvorschrift sonographisch ermittelt werden, und zwar unter Zugrundlegung einer Berechnung wie bei einer Ellipsoidformel (Länge x Breite x Tiefe x 0,52).

Insgesamt wurden 87 Patienten sonographisch so untersucht, daß eine Tumurvolumenberechnung möglich war. Dabei ergaben sich ein kleinstes Tumurvolumen von 49 ml, während der größte Tumor 3000 ml hatte. Die sonographisch ermittelten Tumurvolumina wurden in fünf Kategorien eingeteilt, danach verteilen sich diese fünf Gruppen auf die Beobachtungspatienten, Protokollpatienten und die aus den beiden Gruppen gebildete Gesamtgruppe wie folgt:

Tabelle 10: Tumorvolumina in Relation zu den
drei Gruppen (n= 87)

Gruppe	BP	PP	BP + PP
Volumina			
49 - 200 ml	3	11	14
201 - 400 ml	5	21	26
401 - 753 ml	7	23	30
754 - 1573 ml	4	10	14
1574 - 3000 ml	2	1	3
Summe	21	66	87

Die gleiche Aufteilung der Tumorvolumina wurde unter Berücksichtigung der Krankheitsstadien vorgenommen, und zwar gemeinsam für Beobachtungspatienten und Protokollpatienten.

Tabelle 11: Tumorvolumina in Relation zu den
Stadien für BP und PP (n= 87)

Stadium	I	II	III	IV	V
Volumina					
49 - 200 ml	6	4	3	-	1
201 - 400 ml	8	12	4	2	-
401 - 753 ml	6	9	7	7	1
754 - 1573 ml	3	6	5	-	-
1574 - 3000 ml	-	2	-	1	-
Summe	23	33	19	10	2

Schließlich wurde eine Aufschlüsselung der Tumorvolumina versucht unter Berücksichtigung der Anamnesedauer. Daraus resultierten folgende Zahlen:

Tabelle 12: Tumorumlumina nach Anamnesedauer
(n= 81)

Wochen	0-2	2-4	4-12	über 12
Volumina				
49 - 200 ml	7	-	3	-
201 - 400 ml	13	3	5	3
401 - 753 ml	15	7	6	3
754 - 1573 ml	5	4	5	-
1574 - 3000 ml	-	2	-	-
Summe	40	16	19	6

Es wurde ferner untersucht, wie groß der zeitliche Abstand zwischen der stationären Aufnahme und dem Abschluß der prätherapeutischen Diagnostik war, was im allgemeinen dem Therapiebeginn entsprach. Die Angaben der nachfolgenden Tabelle sind in Prozentangaben gemacht, diese Auswertung bezieht sich auf insgesamt 136 Patienten. Bei einem einzigen Patienten war die Diagnostik ambulant durchgeführt worden und einen Tag vor der stationären Aufnahme beendet.

Tabelle 13: Zeitlicher Abstand zwischen der stationären Aufnahme und dem Abschluß der prätherapeutischen Diagnostik (n= 136; Angaben in Prozent)

Gruppe	BP	PP	BP + PP
Tage			
-1	-	0,7	0,7
0	2,2	15,4	17,6
1	6,6	16,9	23,5
2	2,9	14,0	16,9
3	3,7	10,3	14,0
4 - 6	3,7	11,8	15,5
8 - 14	2,2	1,5	3,7
über 14	3,7	4,4	8,1

5. MORPHOLOGISCHE (HISTOLOGISCHE) KLASSIFIZIERUNG

Die Klassifizierung der Wilmstumoren erfolgte im ersten zeitlichen Teil der Studie nach Lawler (Lawler et al., 1975) und nach Beckwith und Palmer (Beckwith et al., 1978), die folgende Unterscheidungen treffen:

Grading nach Beckwith und Palmer (1978)

Keine Anaplasie

Fokale Anaplasie

Diffuse Anaplasie

Sarkomatös

Grading nach Lawler et al. (1975)

Tubulusfrei (Typ 0)

Tubulusarm (Typ +)

Mäßig tubulusreich (Typ ++)

Tubulusreich (Typ +++)

Im zweiten Teil der Gesamtstudie (beginnend im Oktober 1982) wurde die Klassifikation nach Beckwith und Palmer (1978) weiter angewendet und als zweites Klassifikationssystem die Einteilung nach Schmidt und Harms (1982) eingeführt.

Insgesamt haben 62 % (86 Patienten) der Präparate von Beobachtungspatienten und Protokollpatienten beim Referenzpathologen für diese Wilms-tumorstudie, Herrn Prof. Dr. Harms (Institut für Paidopathologie der Universität Kiel) vorgelegen. Von den Beobachtungspatienten waren es 27 von 36 Patienten (75 %) und bei den Protokollpatienten 59 von 103 (57 %).

KLASSIFIKATION NACH LAWLER ET AL. (1975)

Von den 139 ausgewerteten Patienten wurden insgesamt 63 nach Lawler und Mitarbeiter klassifiziert. Es ergaben sich für Beobachtungs- und Protokollpatienten:

Tabelle 14: Klassifikation nach Lawler et al.
(n= 63)

Typ 0	12,7 %
Typ +	46,0 %
Typ ++	33,3 %
Typ +++	8,0 %

Die Aufteilung der Patienten mit den verschiedenen Typen (0 bis +++) auf die verschiedenen Stadien I - V ergibt folgendes Bild:

Tabelle 15: Aufteilung Lawler et al. auf die Stadien I bis V (n= 63; Angaben in Prozent)

Stadium	I	II	III	IV	V
Typ 0	1,6	7,9	3,2	-	-
Typ +	9,5	17,5	7,9	9,5	1,6
Typ ++	7,9	19,0	3,2	3,2	-
Typ +++	4,8	3,2	-	-	-

KLASSIFIKATION NACH BECKWITH UND PALMER (1978)

Nach Beckwith und Palmer wurden insgesamt 97 Patienten klassifiziert, 86 von ihnen wurden im Kindertumorregister der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie in Kiel (Prof. Harms) nach-

klassifiziert bzw. zusätzlich beurteilt.
Für die Beobachtungs- und Protokollpatienten ergab sich:

Tabelle 16: Klassifikation nach Beckwith und Palmer (1978) (n= 97)

Keine Anaplasie	78,3 %
Fokale Anaplasie	5,2 %
Diffuse Anaplasie	6,2 %
Sarkomatöser Typ	10,3 %

In Analogie zur Einteilung nach Lawler und Mitarbeitern wurde auch hier eine Beziehung der verschiedenen histologischen Subtypen zu den einzelnen Krankheitsstadien gesucht. Daraus resultierte:

Tabelle 17: Aufteilung Beckwith und Palmer auf die Stadien I bis V (n= 97; Angaben in Prozent)

Stadien	I	II	III	IV	V
Keine Anaplasie	23,7	30,9	13,4	9,3	1,0
Fokale Anaplasie	2,1	3,1	-	-	-
Diffuse Anaplasie	1,0	4,2	1,0	-	-
Sarkomatöser Typ	2,1	2,1	2,1	4,0	-

KLASSIFIKATION NACH SCHMIDT UND HARMS (1982)

Die Einteilung nach Schmidt und Harms (1982) bezieht wilmstumorverwandte Tumoren, sowie histologischen Varianten der malignen Nephroblastome ein, und zwar ergibt sich folgende Einteilung:

Tabelle 18: Einteilung nach Schmidt und Harms
(1982) (n= 30)

Konnatales mesoblastisches Nephrom	-
Fetales rhabdomyomatöses Nephroblastom	-
Zytisches, partiell diff. Nephrom	-
Nephroblastom mit Standardrisiko	26
Nephrobl.mit fokaler oder diffuser Anapl.	2
Stromareiches sarkomatöses Nephroblastom	2
Rhabdomyosarkomatöses Nephroblastom	-

STADIENEINTEILUNG DER WILMSTUMORSTUDIE WTS/GPO

Die Stadieneinteilung orientierte sich in der Anfangszeit ausschließlich und später überwiegend an dem Groupingsystem der National Wilms-tumor Study (NWTS) der USA (D'Angio et al. 1976). Nach diesem Groupingsystem ergab sich folgende Verteilung:

Tabelle 19: Stadieneinteilung der WTS/GPO

Gruppe	BP	PP	PP + BP
Stadium	n= 36	n= 103	n= 139
I	25,0 %	31,0 %	29,5 %
IIa	22,2 %	36,9 %	33,1 %
IIb	5,6 %	4,9 %	5,0 %
III	33,3 %	14,5 %	19,4 %
IV	11,1 %	10,7 %	10,8 %
V	2,8 %	2,0 %	2,2 %
Summe	100,0 %	100,0 %	100,0 %

TNM - KLASSIFIKATION

Seit Beginn der Teilstudie (Oktober 1982) wurde auf Vorschlag der TNM Kommission in der Bundes-

republik eine TNM Klassifikation für Wilmstumoren in den Erhebungsbogen einbezogen, bislang wurden danach 35 Patienten klassifiziert.

Folgende Stadien kamen in den einzelnen Gruppen (BP, PP und kombinierte Gruppe, prätherapeutisch und postoperativ) vor:

Tabelle 20: TNM - Klassifikation

	BP		PP		BP + PP	
	n= 8	n= 7	n= 27	n= 25	n= 35	n= 32
	präth.	post.	präth.	post.	präth.	post.
T1N0M0	3	2	7	7	10	9
T2N0M0	2	1	9	9	11	10
T3N0M0	3	-	-	-	3	-
T3AN0M0	-	-	-	1	-	1
T3BN0M0	-	1	-	-	-	1
T2NXM0	-	-	3	-	3	-
T3BNXM0	-	1	-	-	-	1
T1N1M0	-	1	-	-	-	1
T2N1M0	-	-	3	3	3	3
T1N0M1	-	1	-	-	-	1
T2N0M1	-	-	1	1	1	1
T3AN0M1	-	-	-	1	-	1
T1N1M1	-	-	-	1	-	1
T2N1M1	-	-	3	1	3	1
T3N1M1	-	-	1	-	1	-
T3AN1M1	-	-	-	1	-	1

Alle weiteren TNM Stadien kamen bisher in der Studie überhaupt noch nicht vor.

HISTOLOGISCHE VARIANTEN

10 Kinder hatten einen Nierentumor, der nicht ein Wilms tumor war. Dabei handelte es sich um:

Tabelle 21: Histologische Varianten (n= 10)

Kongenitales mesoblast. Nephrom	n= 1
Zyst. part. differenz. Nephrom	n= 3
"Klarzelltyp" (BMRTC)	n= 4
Rhabdoider Typ	n= 1
Fibrosarkomatoides Adenokarzinom	n= 1

Kongenitales mesoblastisches Nephrom

Bei dem einzigen kongenitalen mesoblastischen Nephrom handelt es sich um einen sieben Monate alten weiblichen Säugling, der durch Hämaturie und Harnwegsinfekte aufgefallen war. Die Behandlung bestand in der operativen Entfernung. Die rezidivfreie Nachbeobachtungszeit war bei Auswertung 2 Jahre 1 Monat.

Zyst. partiell differenziertes Nephrom

Drei zystisch partiell differenzierte Nephrome kamen vor. Dabei handelte es sich um:

1. Patient: 10 Monate alt, postoperative Remissionsdauer 2 Jahre 5 Monate
2. Patient: 5 Monate alt, postoperative Remissionsdauer 1 Jahr 10 Monate
3. Patient: 16 Monate alt, postoperative Remissionsdauer 2 Jahre

Bei allen Patienten wurde lediglich eine Nephrektomie durchgeführt. Alle Patienten waren jeweils bis zur Auswertung rezidivfrei.

Bei dem erstgenannten Patienten handelte es sich um ein bilaterales zystisch partiell differenziertes Nephrom. Das zweite Nephrom wurde enukleiert. Der Patient ist seit 3 Jahren und 11 Monaten rezidivfrei.

"Klarzelltyp"

Der Klarzelltyp (BMRTC) machte im Rahmen der Gesamtstudie (Beobachtungs- und Protokollpatienten) mit 4 Fällen 2,9 % aus.

Es handelte sich bei den Patienten um:

1. Patient

Stadium : I

präther. TNM 1/0/0, postop. TNM 1/0/0

Alter : 3 6/12 Jahre

Behandlung: Der 300 ml renal rechts gelegene Primärtumor wurde bei der Vorsorgeuntersuchung entdeckt. Der Tumor wurde makroskopisch total entfernt und nach dem Protokoll chemotherapeutisch behandelt.

Der Patient ist seit 4 Monaten in Vollremission (VR), keine Metastasen.

2. Patient

Stadium : III

präther. TNM 3/0/0, postop. TNM 3B/X/0

Alter : 3 8/12 Jahre

Behandlung: Ein 450 ml schwerer renal links gelegener Tumor, der während der Operation rupturierte. Radiotherapie (RT) und Chemotherapie (CH) wurden nach Protokoll durchgeführt, wobei in die laufende Therapie Cisplatin eingeführt wurde.

Der Patient ist seit 12 Monaten in VR.

3. Patient

Stadium : I

Alter : 8 6/12 Jahre

Behandlung: Ein renal links gelegener 600 ml großer Tumor. Nach makroskopisch totaler Operation wurde nach Protokoll die Chemotherapie durchgeführt.

Vollremission seit 2 Jahren und 2 Monaten

4. Patient

Stadium : IV

Alter : sechs Wochen alter Säugling

Behandlung: Der Tumor, der durch eine Hämaturie aufgefallen ist, wurde makroskopisch total entfernt. Es wurde eine Chemotherapie begonnen, die aber, nachdem nach 2 Wochen eine Lungenmetastase und in den darauffolgenden Wochen weitere rapid wachsende Lungenmetastasen festgestellt wurden, abgebrochen worden ist.

Behandlungszeit: Metastase nach 14 Tagen

Exitus nach 49 Tagen

Es gab noch einen 5. Patienten mit Klarzelltyp, der nicht berücksichtigt wurde, wegen fehlender Einverständniserklärung.

Rhabdoider Typ

Ein 17 10/12 Jahre alter Patient kam wegen einer Hämaturie zur Behandlung. Der Tumor wurde makroskopisch total entfernt und nach dem GPO Protokoll für Stadium III behandelt. Bestrahlung 40 Gy.

Nach drei Jahren VR zur Zeit ein fragliches Rezidiv.

Fibrosarkomatoides Adenokarzinom

Bei einem 15-jährigen Mädchen, das seit 1978 wegen eines Morbus Crohn behandelt wird, wurde ein 688 ml schwerer renal links gelegener Tumor mit paraaortalem Lymphknotenbefall festgestellt. Der Tumor wurde operativ entfernt und mit 60 Gy bestrahlt. Auf Grund einer Colonstenose wurde ein Anus praeter gelegt. Sie starb an den Folgen des Morbus Crohn, 15 Monate nachdem das Adenokarzinom entdeckt wurde.

VERGLEICH UNGÜNSTIGE - GÜNSTIGE HISTOLOGIE

Der Einteilung in ungünstige und günstige Histologie liegen die Erkenntnisse der Nationalen Wilmstumorstudie der USA zugrunde.

Danach wird unter günstiger Histologie verstanden:

Alle Wilmstumoren, die keine Anaplasie (fokal oder diffus) und keine sarkomatösen Merkmale zeigen (Schmidt, Harms, 1983).

In der nachfolgenden Tabelle wird gezeigt, wie oft die Histologie als ungünstig und wie oft als günstig bezeichnet wurde, und zwar unter Berücksichtigung des Alters:

Tabelle 22: Ungünstige - günstige Histologie
(n= 97)

	ab 2 Jahre	unter 2 Jahre	Gesamt
ungün.	17 (17,5 %)	4 (4,1 %)	21 (21,6 %)
günst.	50 (51,6 %)	26 (26,8 %)	76 (78,4 %)

6. METASTASEN

Bei 16 Kindern (11,5%) bestand primär eine Metastasierung. Nachfolgend sind sie nach Beobachtungs- und Protokollpatienten, sowie für die Gesamtgruppe nach Lokalisation der Metastasen aufgelistet:

Tabelle 23: Metastasenlokalisation (n= 16) *)

	BP	PP	BP+PP
Lunge	5	9	14
Lymphknoten (außer IIb)	1	-	1
Skelett	1	-	1
Leber	-	1	1
Summe	7	10	17

10 von 103 (9,7 %) der Protokollpatienten, sowie 6 von 36 (16,7 %) der Beobachtungspatienten hatten initial meist pulmonale Metastasen.

*) einmal Lungen- und Skelettmetastasen

7. THERAPIE

A. PRÄOPERATIVE THERAPIE

Insgesamt wurden 40 Kinder von 139 (28,8 %) aus der Gruppe der Beobachtungs- und Protokollpatienten präoperativ behandelt, und zwar:

Tabelle 24: Präoperative Therapie (n= 40)

nur radiotherapeutisch	1 Kind
nur chemotherapeutisch	16 Kinder
Kombination Radio- und Chemotherapie	23 Kinder

7 Kinder unter zwei Jahren erhielten bei besonders großen Tumoren und nach Rücksprache mit der Studienleitung eine Vorbehandlung. Über die zeitlichen Intervalle zwischen Chemotherapie bzw. Chemotherapie und Radiotherapie und Operation siehe Seite 46.

B. OPERATION

97 der Wilmstumorkinder wurden primär operiert. Von den Protokollpatienten waren es 68 Patienten, bei den Beobachtungspatienten 29. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Art der Operation an.

Tabelle 25: Art der Operation bei primärer Operation (n= 97)

makroskopisch radikal	94,9 %
subtotal oder partiell	5,1 %
laparotomiert (bei inoperablem Tumor)	- %

Ein Patient, der schon bei Diagnosestellung Lungen- und Lebermetastasen hatte, wurde nur biopsiert (Punktion), aber nicht mehr operiert; alle übrigen Patienten wurden laparotomiert. Bei einem Patienten fehlte die Angabe.

Tumorrupturen intraoperativ kamen bei sieben Kindern vor und zwar bei zwei präoperativ behandelten Kindern (mit besonders großen Tumoren) und fünfmal bei nicht vorbehandelten Kindern. Von diesen sieben Kindern gehörten zu den Beobachtungspatienten drei und vier zu den Protokollpatienten.

Chirurgische Komplikationen waren (Anzahl in Klammer):

Abszeß (1), Subileus (1), intraoperativ notwendig gewordene Splenektomie (1), Sekundärheilung (1), Wundinfektion (1), Nebennierenblutung (1), intraoperative Ruptur (7), Ileus (5, wobei bei 3 Kindern eine Operation notwendig wurde, ein Kind wurde zweimal operiert).

Diese Komplikationen aufgeschlüsselt auf 5 Beobachtungspatienten waren:

Ileus (2), intraoperative Ruptur (3)

Bei den 11 Protokollpatienten mit chirurgischen Komplikationen waren es:

Abszeß (1), Subileus (1), Ileus (3), Sekundärheilung (1), Wundinfektion (1), venöse Blutung (1), intraoperative Ruptur (4).

C. REZIDIV- UND METASTASENOPERATION

Die folgende Tabelle zeigt, bei wieviel Beobachtungs- bzw. Protokollpatienten des Wilmstumors eine Rezidiv- bzw. Metastasenoperation notwendig war.

Tabelle 26: Rezidiv- bzw. Metastasenoperation

	BP	PP	BP + PP
Rezidiv	1	1	2
Metastase	2	5	7

D. RADIOTHERAPIE

Es wurde eine Radiotherapie angewandt bei 83 von 139 Patienten (59,7 %). Von den 83 Patienten waren 25 von 36 Beobachtungspatienten (69,4 %) und 58 von 103 Protokollpatienten (56,3 %).

Die applizierten Strahlendosen bei den Protokollpatienten zeigt die folgende Tabelle:

Tabelle 27: Applizierte Strahlendosen (n= 58)

Gray	Absolut	Prozent
4 - 16	4	6,9 %
20 - 25	10	17,2 %
26 - 30	36	62,1 %
31 - 36	8	13,8 %
Summe	58	100,0 %

Die Applikation von 1,5 bis 2,0 Gray pro Tag,

Bestrahlung fünfmal pro Woche wurde in der Regel exakt eingehalten.

An Komplikationen bei der Radiotherapie von Protokollpatienten (n= 11) wurden genannt:

Enteritis(1), Virusinfekt (1), Thrombopenie (2), Leukopenie (2), Radiodermatitis (2), Fieber (3), Erbrechen (2), Appetitlosigkeit (1), Hautrötung (2), Erythem (1), Exanthem (1), Schleimhautulcera (1), Juckreiz (1), Hautulcera (1), Bauchschmerzen (1).

Keine Angaben wurden bei 49 Patienten gemacht und bei 43 Patienten wurde eine Komplikation verneint.

Komplikationen bei den Beobachtungspatienten (n= 4) waren:

Radiodermatitis (2), Dermatitis (1), Appetitlosigkeit (1), Schleimhautulcera (1), Erbrechen (1), Reduzierter AZ u. EZ (1), Gewichtsabnahme (1), Mattigkeit (1), Kopfschmerz (1).

Bei 22 Patienten wurde eine Komplikation verneint, bei 10 Patienten fehlte eine Angabe.

E. CHEMOTHERAPIE

Die Chemotherapie erfolgte abgestuft nach Stadien unter der Verwendung von zwei oder drei Zytostatika, und zwar nach der im Protokoll angegebenen Zeitdauer.

An Komplikationen infolge der Chemotherapie wurden folgende bei 58 Kinder angegeben (76 verneinten Komplikationen und bei 5 fehlten die An-

gaben) :

Gastroenteritis (1), Enteritis (5), Sepsis (6),
Soor-Infektion (3), Infekt (3), Thrombopenie
(10), Leukopenie (8), Ptosis (2), Polyneuropathie
(2), Vena cava Syndrom (1), Thrombophlebitis
(1), Stomatitis (6), Darmatonie (1),
Exanthem (3), Alopecie (4), Fieber (8), Erbrechen
(6), Übelkeit (3), Bauchschmerz (1),
Schleimhautulcera (9), Knochenmarkdepression
(6), Stomatitis aphthosa (2), Anorexie (2),
Masern (2), Virusinfekt (1), Dermatits (1),
Hepatomegalie (1), Pneumonie (4), Mucositis (2),
Appetitlosigkeit (1), Anämie (1), Hautulceration
(1), Ascites (2), Transaminasenanstieg (1),
Nasenbluten (1), Platzbauch (1), paralytischer
Ileus (1).

Neue bislang nicht bekannte Nebenwirkungen der
Zytostatika wurden nicht gesehen.

8. ZEITLICHE ABFOLGE VON OPERATION BZW. RADIO-
BZW. CHEMOTHERAPIE

Die Operation vor der Radiotherapie wurde bei 58 Kindern von 139 Patienten durchgeführt. Dabei war das Zeitintervall zwischen Operation und Radiotherapie:

6 - 14 Tage bei 22 Kindern (37,9)
15 - 28 Tage bei 24 Kindern (41,4)
29 - 102 Tage bei 12 Kindern (20,7)

Die Operation wurde vor der Chemotherapie (n=139) zwischen

1 - 48 Tage bei 69 Kinder (49,6 %)
durchgeführt.

Die Operation und Chemotherapie erfolgten am gleichen Tag

bei 25 von 139 Kindern (18,0 %)

Von den 83 Patienten, die eine Radiotherapie erhielten, betrug der Zeitraum, wenn die Radiotherapie vor der Chemotherapie durchgeführt wurde (wobei ein Patient nur mit einer Radiotherapie vorbehandelt wurde):

1 - 21 Tage bei 4 Kindern (9,9 %),

wenn die Radiotherapie nach der Chemotherapie durchgeführt wurde:

0 - 10 Tage bei 38 Kindern (46,3 %)
11 - 28 Tage bei 29 Kindern (35,4 %)
29 - 102 Tage bei 11 Kindern (13,4 %)

Die Zeit bei Chemotherapie als Vorbehandlung
(n= 39) vor Operation betrug:

1 - 14 Tage Chemotherapiedauer vor OP
bei 13 Kindern (33,3 %)
15 - 36 Tage Chemotherapiedauer vor OP
bei 24 Kindern (61,5 %)
über 36 Tage Chemotherapiedauer vor OP
bei 2 Kindern (5,2 %)

Die Zeit zwischen Radiotherapiebeginn und OP bei
Vorbehandlung betrug (n= 24):

6 - 14 Tage bei 15 Kindern	(62,5 %)
15 - 36 Tage bei 8 Kindern	(33,3 %)
über 36 Tage bei 1 Kind	(4,2 %)

9. ALLGEMEINE ANGABEN

ALLGEMEINZUSTAND DES PATIENTEN

Aus Gründen des Vergleichs mit anderen onkologischen Studie, die den Allgemeinzustand des Patienten erfassen, wurde auch hier der Allgemeinzustand der Patienten erhoben, und zwar unter Verwendung eines modifizierten Karnofsky-Index. Dabei wurde der Zustand prätherapeutisch bzw. "posttherapeutisch" (bzw. bei erster Entlassung aus klinischer Behandlung) wie folgt angegeben:

Tabelle 28: Allgemeinzustand vor Therapie nach Karnofsky-Index (n= 139; Angaben in Prozent)

	präther.	"postther."
AZ normal	49,0	57,2
Geringe Beeinträchtigung	38,1	30,9
Starke Beeinträchtigung	10,8	9,8
Pflegebedürftig	1,4	1,4
Schwerstkrank	0,7	0,7

TUMORSTATUS

Ferner wurde nach dem Tumorstatus am Ende einer Radiotherapie bzw. bei erster Entlassung aus stationärer Behandlung gefragt (von 7 Patienten lagen keine Angaben vor). Auf Grund der Tatsache, daß manche Patienten eine sehr ausgedehnte zum Teil längerdauernde Radiotherapie erhielten, auf Grund denkbarer und möglicher verschiedener Komplikationen und andererseits der Möglichkeit,

daß die Patienten nur nach Operation und Einleitung einer blockweisen Chemotherapie sehr bald entlassen werden konnten, unterliegt die Angabe zum Allgemeinzustand bei Entlassung einer erheblichen Streubreite.

117 Kinder waren ohne einen Resttumor, einen Restlymphknoten, eine Restmetastase, einen Rezidivtumor, eine neu aufgetretenen Metastase.

3 Kinder hatten einen Verdacht auf einen Resttumor oder einen Restlymphknoten oder eine Restmetastase.

3 Kinder hatten einen Verdacht auf einen Rez.-Tumor oder eine neu aufgetretene Metastase.

3 Kinder hatten eine neu aufgetretene Metastase oder einen Rezidivtumor.

5 Kinder hatten sicher einen Resttumor oder einen Restlymphknoten oder eine Restmetastase.

1 Kind hatte sicher einen Resttumor oder einen Restlymphknoten oder eine Restmetastase und gesichert einen Rezidivtumor oder eine neu aufgetretene Metastase.

PATIENTEN, DIE ÄLTER ALS 16 JAHRE WAREN

Im Rahmen der Studie wurden als Beobachtungspatienten auch vier Patienten aufgenommen, die älter als 16 Jahre bei Diagnosestellung waren und einen Wilmstumor hatten.

Die Patientendaten sind:

1. Patient

Stadium : IIa

Alter : 19 Jahre

Behandlung: Renal links gelegener Tumor, der makroskopisch total entfernt wurde. Bestrahlung mit 40 Gy, Chemotherapie nach GPO Schema. Patient ist seit 8 Monaten in Vollremission.

2. Patient

Stadium : I

Alter : 17 9/12 Jahre

Behandlung: Der Tumor lag renal links, es wurde eine makroskopisch totale Operation vorgenommen, mit 35 Gy bestrahlt und eine Chemotherapie durchgeführt.

Patient ist seit 3 Jahren in Vollremission.

3. Patient

Stadium : IIa

präther. TNM 3/0/0, postop. TNM 1/0/1

Alter : 21 9/12 Jahre

Behandlung: Der renal links gelegene Tumor wurde makroskopisch total entfernt, mit 40 Gray bestrahlt und eine Chemotherapie durchgeführt.

Unter der Therapie kam es nach 3 Monaten zu Lungen- und Skelettmetastasen. Es wurde der Therapie Cyclophosphamid hinzugefügt, was aber nicht zur Remission führte. Der Patient verstarb 5 Monate nach Auftreten der Metastasen an einem Herzkreislaufversagen.

4. Patient

Stadium : IIa

Alter : 27 6/12 Jahre

Besonderheit: Der Tumor wurde in der 29. Schwangerschaftswoche entdeckt.

Verlauf: Verzögerter Radio- und Chemotherapie-

beginn, frühe pulmonale Metastasierung.

Die Patientin verstarb 17 Monate nach Diagnosestellung.

BESONDERHEITEN

Patienten, die die Behandlung abgelehnt haben:

1. Patient

Stadium : IIa

präther. TNM 2/0/0, postop. TNM 2/0/0

Alter : 5 2/12 Jahre

Behandlung: Der durch Schwellung festgestellte Tumor wurde makroskopisch total entfernt. Das Kind erhielt postoperativ einen Injektionsblock Aktinomycin D und Vincristin, danach wurde die weitere chemotherapeutische Behandlung abgelehnt, die Radiotherapie nicht begonnen.

Nach 5 Monaten in Vollremission

2. Patient

Stadium : IIb

Alter : 4 4/12 Jahre

Behandlung: Der ca. 400 ml große Tumor wurde Operativ makroskopisch total entfernt. Die Chemotherapie erfolgte nach GPO Protokoll, eine Radiotherapie wurde nur bis 10 Gray erlaubt.

Nach 1 Jahr und 8 Monaten Vollremission.

PATIENTEN MIT WILMSTUMOR IN DER BUNDESREPUBLIK

Seit dem 01.05.80 wurde an das Institut für Med. Statistik und Dokumentation in Mainz (Direktor Prof. Dr. Michaelis) eine Gesamtzahl von 235 Pa-

tienten mit einem Wilmstumor gemeldet. Von diesen sind 167 Patienten im Rahmen der GPO-WTS (die seit 01. 05. 1980 läuft) erfaßt. Es liegen keine Auskünfte darüber vor, inwieweit bei den übrigen 68/235 Patienten, die vorstehend genannt wurden, die Diagnose eines Wilmstumores in jedem Fall auch gesichert wurde, bzw. welche Varianten und Diagnosekorrekturen bestehen.

10. REZIDIVE

Nachfolgend sind die Patienten aufgeführt, die ein Rezidiv erlitten (Rezidiv = Lokalrezidiv oder Fernmetastase), und zwar im zeitlichen Abstand von der ersten stationären Aufnahme.

Tabelle 29: Zeitlicher Abstand, aufgeteilt in Lokalrezidiv (LR) und Fernmetastase (FM) (n= 13 Patienten, für PP und BP Kombinationen möglich) *)

Gruppe	PP (n= 103)		BP (n= 36)	
zeitl. Abstand	LR	FM	LR	FM
1 - 3 Monate	-	-	-	2
4 - 6 Monate	-	2	-	1
7 - 12 Monate	1	4	1	1
13 - 18 Monate	1	4	-	-
über 19 Monate	-	1	-	-
Summe	2	11	1	4

Von den 139 Wilmstumorkindern kamen 8 nicht in eine Remission.

*) es kam zu folgenden Kombinationen (n= 13):
jeweils einmal Metastasen in der Leber und im kleinen Becken; Metastase im Gehirn und in der Lunge; Lunge und Leber; Lokalrezidiv und Lebermetastase; zweimal Lokalrezidive und Lungenmetastasen.

Übrige sind: sechsmal isolierte Metastase in der Lunge, einmal in der Leber.

Die nachfolgende Tabelle zeigt den Abstand zwischen Rezidiveintritt und tödlichem Ausgang bei 10 Patienten.

Tabelle 28: Zeitl. Abstand zwischen Rezidiveintritt und Exitus letalis (n= 10 Patient, Kombinationen siehe unten)**)

Gruppe	PP (n= 103)		BP (n= 36)	
zeitl. Abstand	LR	FM	LR	FM
1 - 3 Monate	2	2	-	2
4 - 6 Monate	-	4	-	-
7 - 12 Monate	-	2	1	1
über 12 Monate	-	-	-	-
Summe	2	8	1	3

**) Es kam hier zu folgenden Kombinationen:
einmal Metastasen in Leber und kleinem Becken;
einmal einem Lokalrezidiv mit Lebermetastasen;
Lungen- und Gehirnmastasen; Lunge- und Lebermetastasen; zweimal Lokalrezidive und Lungenmetastasen.
Viermal kam es zu einer Lungenmetastasierung.

BERICHT ÜBER EIN PAROTISREZIDIV

Stadium : III, präther. TNM 2/1/0

Alter : 9 Jahre

Behandlung: Der 600 ml renal links gelegene Tumor mit intraabdomineller Ausbreitung war zunächst inoperabel. Nach Vorbehandlung konnte der Tumor entfernt werden.

Drei Wochen nach OP bekam der Patient Schmerzen hinter dem linken Ohr, begleitet von teigiger Schwellung am Jochbein und Parotis. 12 Tage später rechtsseitige Facialisparesie. Histologische Sicherung einer Tumormetastase nach PE. In dem Material der PE konnten Partikel nachgewiesen werden, die Viren ähneln, ohne daß sie bisher identifiziert werden konnten.

Zwei Monate nach OP erneutes intraabdominelles Tumorwachstum.

Behandlungsdauer: Metastase 3 Wochen nach OP

Rezidiv nach 2 Monaten

11. ÜBERLEBENS DATEN UND -KURVEN (LIFE - TABLE - ANALYSEN)

Die diesbezüglichen Ergebnisse der Studie sind für die Stadien, das Verhältnis "günstiger" zu "ungünstiger" Histologie, je nach Vorbehandlung und hinsichtlich des Alters (über oder unter zwei Jahre) nach Protokollpatienten (PP) und Beobachtungspatienten (BP) in den folgenden Life - Table - Analysen niedergelegt. Sie sind nach dem Kaplan - Meier Verfahren berechnet worden.

Zu jeder Tabelle bzw. jedem Stadium wurde auch, um einen schnelleren Überblick zu ermöglichen, eine mittlere Überlebenszeit zum Stichtag 30. 09. 1983 angegeben. Im folgenden sind auch Überlebensdaten angegeben, die aus der Analyse kleinerer Patientenzahlen resultieren und somit zum Teil nicht sehr aussagefähig sind (große Standardabweichung). Sie wurden aber aus Gründen der Vollständigkeit in diese Arbeit aufgenommen.

Die Zahlen in Klammer () geben die Standardabweichung an.
Überlebenswahrscheinlichkeit = Üb

GESAMTGRUPPE BP UND PP (n= 139), (Abb. 1)

Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten	91,0 % (+ 2,6 %)
nach 17 Monaten	85,3 % (+ 3,5 %)
nach 24 Monaten	82,6 % (+ 3,9 %)
nach 29 Monaten	80,2 % (+ 4,4 %)
Mittlere Überlebenszeit: 36,5 Monate	

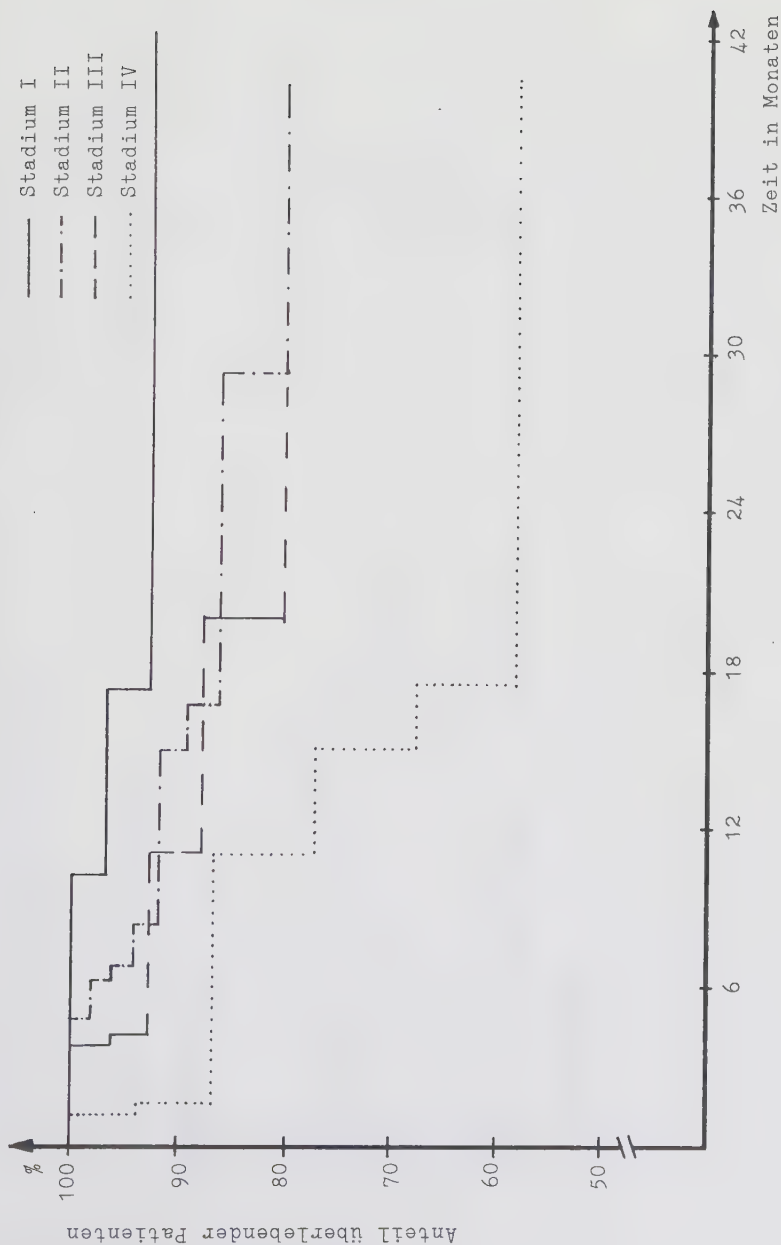
GESAMTGRUPPE BP UND PP nach Stadien, ohne Stadium V, gegliedert (n= 136; Angaben in Prozent; Abb. 2)

Stadium	I n= 41	II n= 53	III n= 27	IV n= 15
Üb nach 12 Monaten	96,7 (+ 3,3%)	91,7 (+ 4,0%)	87,5 (+ 3,0%)	77,4 (+ 12,0%)
nach 17 Monaten	92,3 (+ 5,3%)	86,0 (+ 5,0%)	87,5 (+ 3,0%)	57,8 (+ 14,8%)
nach 24 Monaten	-	86,0 (+ 5,0%)	-	-
nach 29 Monaten	-	80,3 (+ 7,5%)	-	-
Mittlere Üb-zeit:	39,9 Monate	35,1 Monate	34,7 Monate	25,8 Monate

ABBILDUNG 1: Gesamtgruppe PP und BP (n= 139)



ABBILDUNG 2: Gesamtgruppe BP und PP nach Stadien I - IV gegliedert (n= 136)



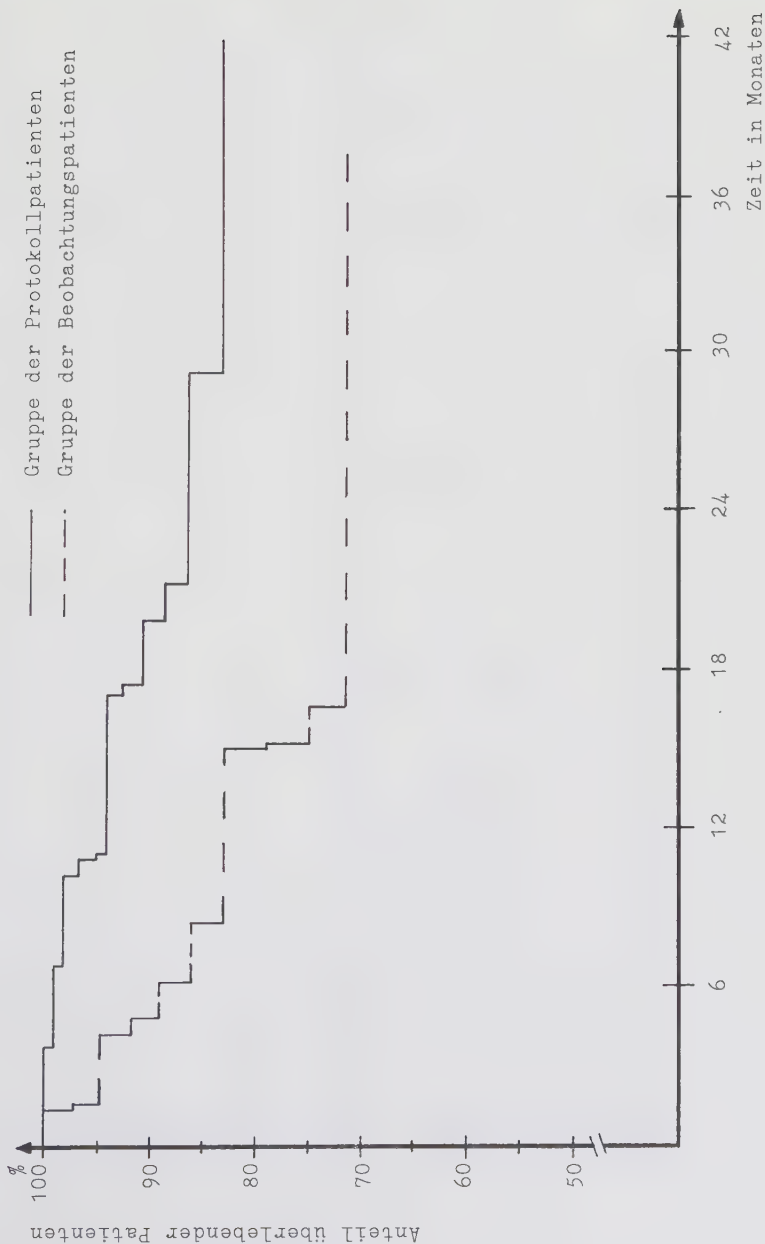
GRUPPE der PP in allen Stadien (n= 103); (Abb. 3)

Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten	94,0 %	(+ 2,6%)
nach 17 Monaten	90,6 %	(+ 3,4%)
nach 24 Monaten	86,6 %	(+ 4,3%)
nach 29 Monaten	83,2 %	(+ 5,4%)
Mittlere Überlebenszeit: 37,9 Monate		

GRUPPE BP in allen Stadien (n= 36); (Abb. 3)

Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten	82,9 %	(+ 6,4%)
nach 17 Monaten	71,4 %	(+ 8,3%)
Mittlere Überlebenszeit: 29,3 Monate		

ABBILDUNG 3: Vergleich der Gruppe der Protokollpatienten (n= 103) mit der Gruppe der Beobachtungspatienten (n= 36) in den Stadien I - V



GRUPPE BP aufgegliedert in die Stadien (n= 35, ohne Stadium V; Angaben in Prozent;
Abb. 4)

Stadium	I n= 9	II n= 10	III n= 12	IV n= 4
Üb nach 4 Monaten	100,0 %	90,0 (+ 9,5%)	91,7 (+ 8,0%)	50,0 (+ 25,0%)
nach 12 Monaten	100,0 %	70,0 (+ 14,5%)	-	50,0 (+ 25,0%)
nach 17 Monaten	100,0 %	42,0 (+ 17,6%)	-	25,0 (+ 21,7%)
Mittlere Üb-zeit	36,6 Monate	20,8 Monate	34,8 Monate	13,7 Monate

GRUPPE PP aufgegliedert in die Stadien (n= 101, ohne Stadium V; Angaben in Prozent;
Abb. 5)

Stadium	I n= 32	II n= 43	III n= 15	IV n= 11
Üb nach 12 Monaten	95,6 (+ 4,3%)	97,3 (+ 2,7%)	84,4 (+ 10,2%)	85,7 (+ 13,2%)
nach 17 Monaten	89,3 (+ 7,3%)	97,3 (+ 2,7%)	72,4 (+ 14,2%)	71,4 (+ 17,1%)
nach 29 Monaten	-	89,8 (+ 7,6%)	-	-
Mittlere Üb-zeit	39,0 Monate	38,4 Monate	32,9 Monate	30,1 Monate

ABBILDUNG 4: Gruppe der Beobachtungspatienten aufgliedert in die Stadien
I - IV (n = 35)

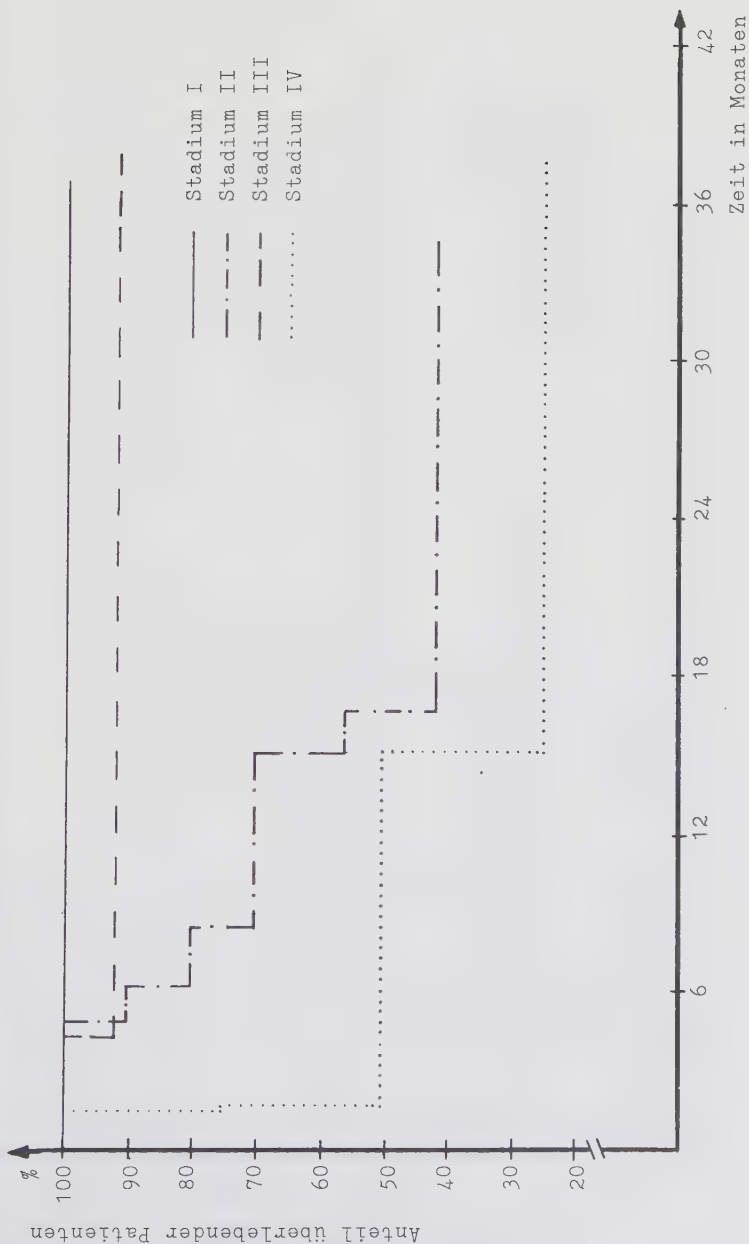
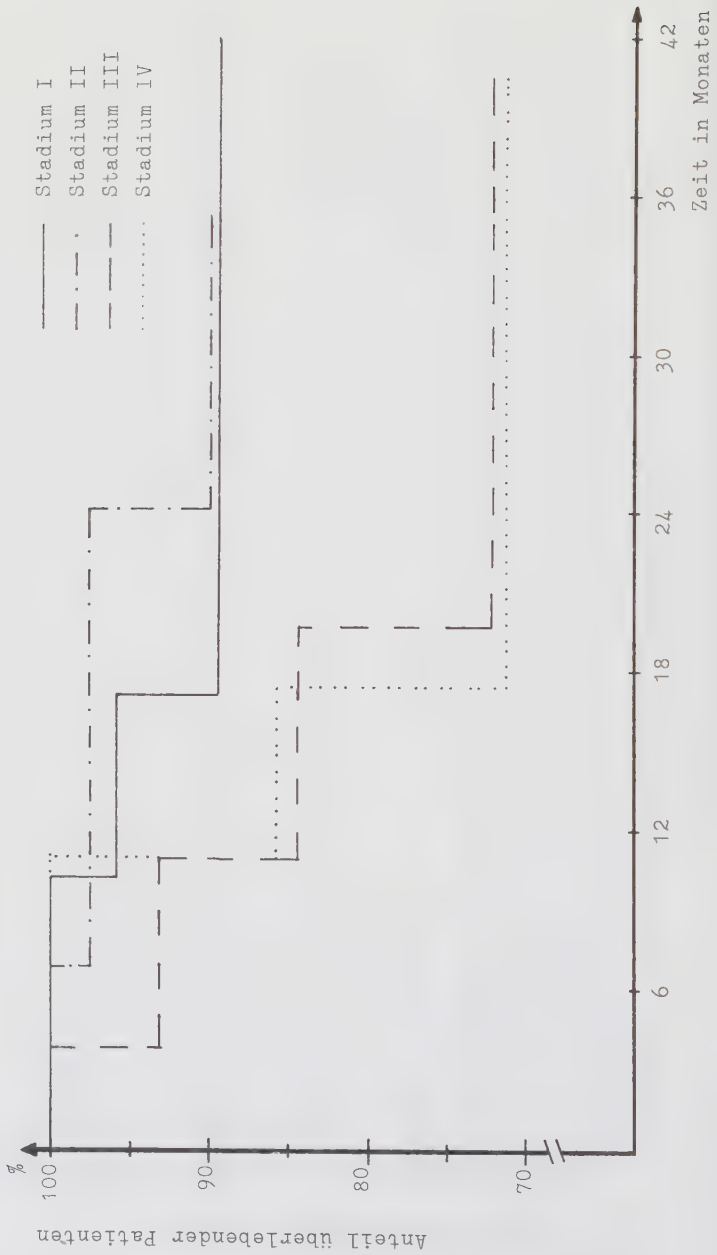


ABBILDUNG 5: Gruppe der Protokollpatienten aufgliedert in die Stadien I - IV
(n= 101)



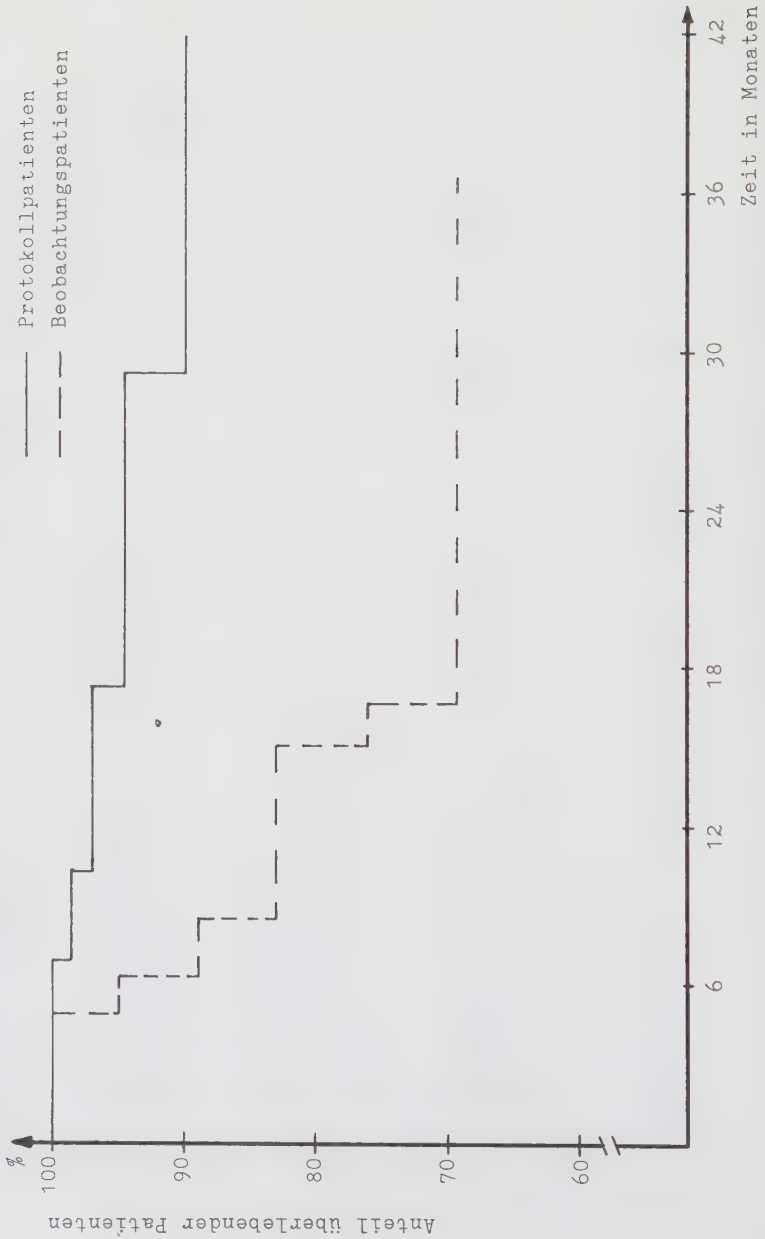
GRUPPE PP im Stadium I und II (n= 75; Abb. 6)

Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten	96,7 %	(+ 2,3%)
nach 17 Monaten	94,2 %	(+ 3,2%)
nach 24 Monaten	94,2 %	(+ 3,2%)
nach 29 Monaten	90,0 %	(+ 5,4%)
Mittlere Überlebenszeit: 39,7 Monaten		

Die GRUPPE DER BP in den Stadien I und II (n= 19; Abb. 6)

Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten	82,9 %	(+ 9,0%)
nach 17 Monaten	69,1 %	(+ 11,7%)
Mittlere Überlebenszeit: 28,6 Monate		

ABBILDUNG 6: Vergleich der Protokollpatienten (n= 75) mit den Beobachtungs-
patienten (n= 19) in den Stadien I und II



Die GRUPPE DER PP in den Stadien III und IV (n= 26; Abb. 7)

Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten	85,2 %	(+ 8,0%)
nach 17 Monaten	79,1 %	(+ 9,4%)
Mittlere Überlebenszeit: 31,7 Monate		

GRUPPE DER BP in den Stadien III und IV (n= 16; Abb. 7)

Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten	81,3 %	(+ 9,8%)
nach 14 Monaten	72,2 %	(+ 12,2%)
Mittlere Überlebenszeit: 28,9 Monate		

ABBILDUNG 7: Vergleich der Protokollpatienten (n= 26) mit den Beobachtungs-
patienten (n= 16) in den Stadien III und IV



Überlebensdaten nach dem Kaplan-Meier Verfahren für UNGÜNSTIGE - GÜNSTIGE HISTOLOGIE

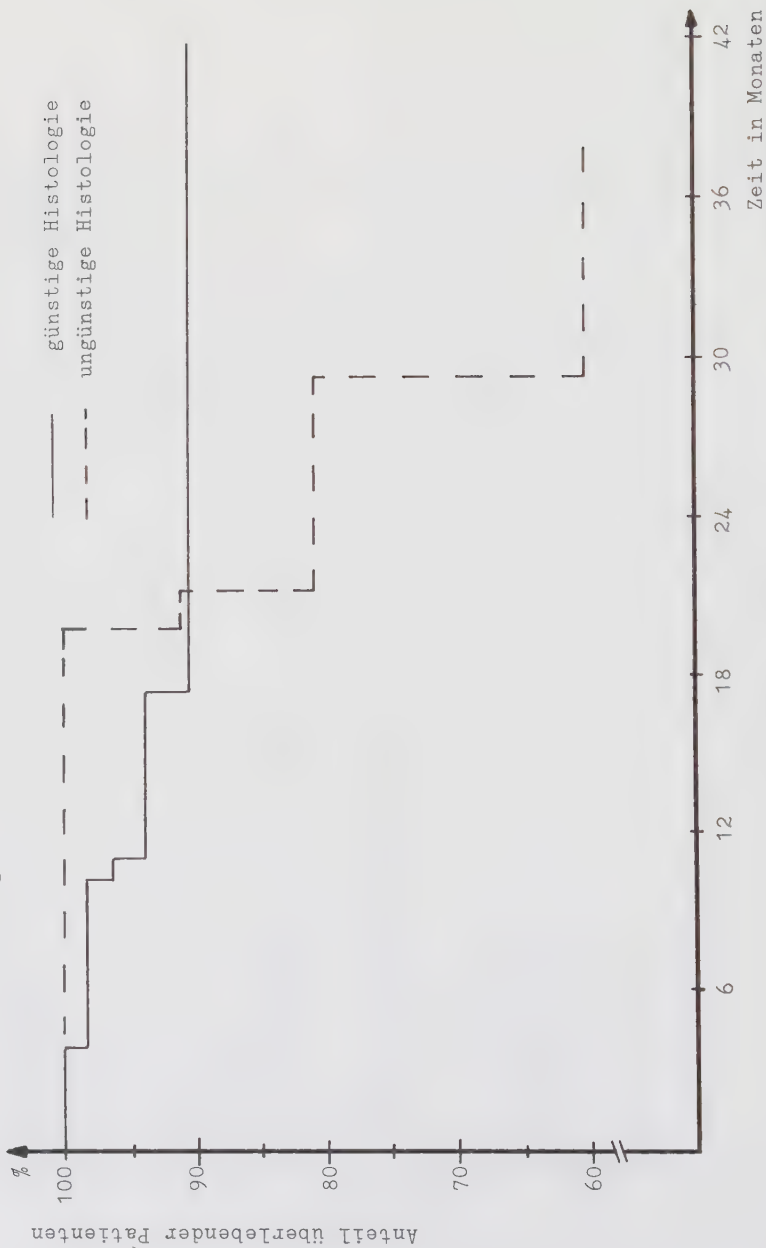
Die GRUPPE DER PP mit einer günstigen Histologie (n= 58; Angaben in Prozent; Abb.8)

Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten	93,4 % (+ 3,7%)
nach 17 Monaten	90,3 % (+ 4,7%)
Mittlere Überlebenszeit: 39,1 Monate	

Die GRUPPE DER PP mit einer ungünstigen Histologie (n= 16; Angaben in Prozent; Abb. 8)

Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten	100,0 %
nach 17 Monaten	100,0 %
nach 24 Monaten	80,8 % (+ 12,3%)
nach 29 Monaten	60,6 % (+ 19,8%)
Mittlere Überlebenszeit: 32,8 Monate	

ABBILDUNG 8: Vergleich der Gruppe der Protokollpatienten mit einer günstigen Histologie (n= 58) und der gleichen Gruppe mit einer ungünstigen Histologie (n= 16)



Die Überlebensdaten mit und ohne VORBEHANDLUNG in der Gruppe der Protokollpatienten und im Stadium III und IV (n= 26)

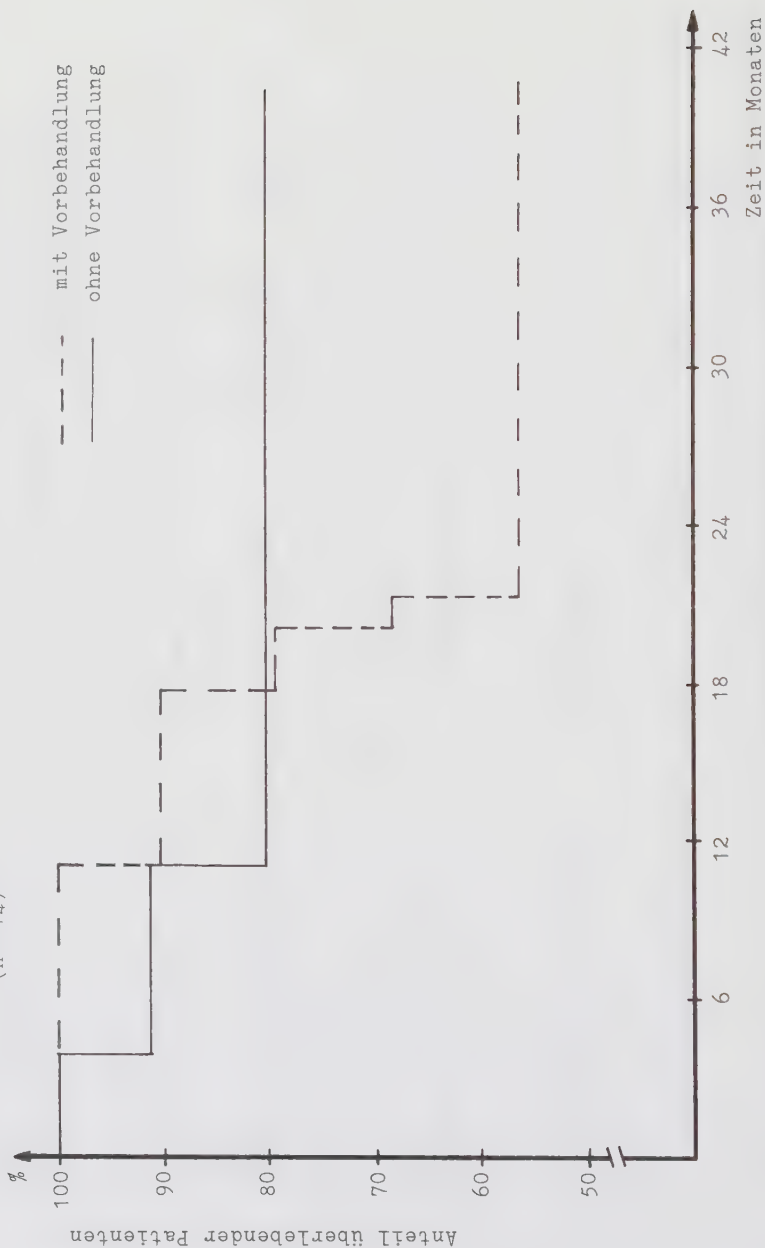
GRUPPE PP in den Stadien III und IV ohne Vorbehandlung (n= 12)

Überlebenswahrscheinlichkeit nach 04 Monaten nach 11 Monaten	91,0 % 80,4 %	(+ 9 %) (+ 13 %)
Mittlere Überlebenszeit: 33,7 Monate		

Die GRUPPE DER PP in den Stadien III und IV mit Vorbehandlung (n= 14)

Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten nach 21 Monaten	90,0 % 56,0 %	(+ 9,2 %) (+ 17,0 %)
Mittlere Überlebenszeit: 30,4 Monate		

ABBILDUNG 9: Vergleich der Gruppe der Protokollpatienten in den Stadien III und IV ohne Vorbehandlung (n= 12) und der gleichen Gruppe mit Vorbehandlung (n= 14)



Die Überlebensdaten im Bezug auf das ALTER.

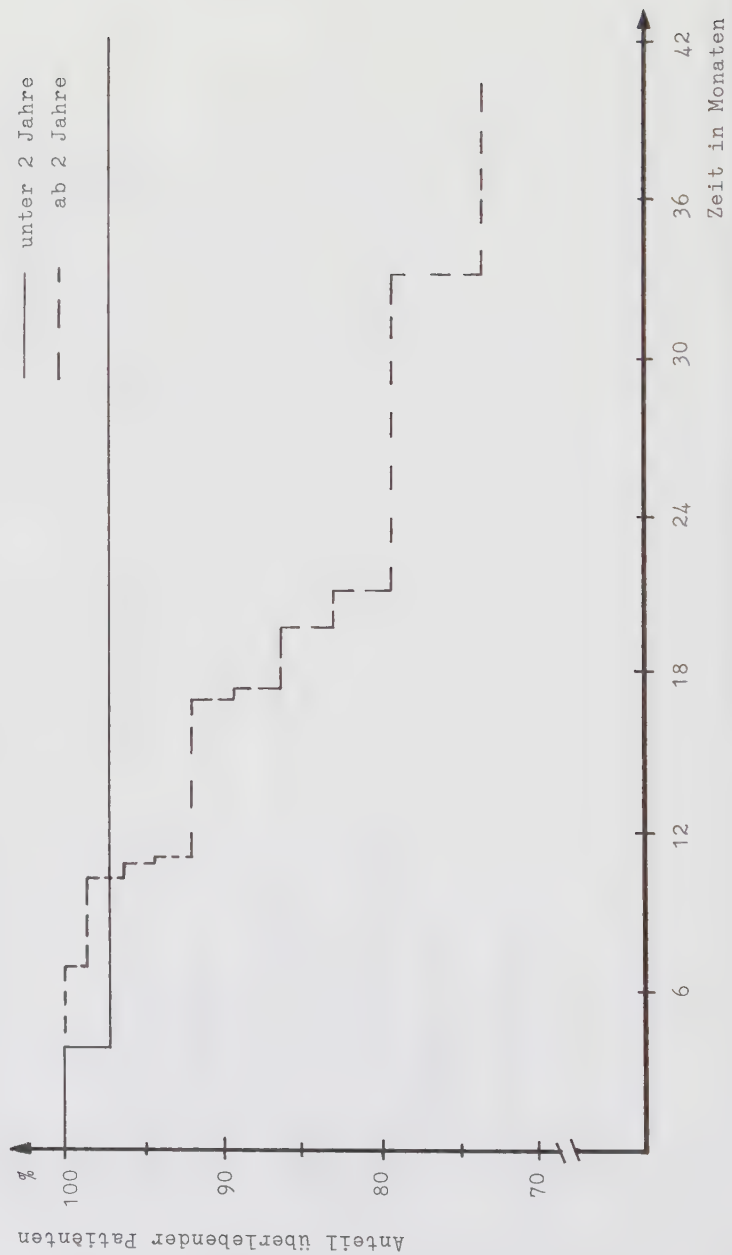
Die GRUPPE DER PP in allen Stadien bei Kindern unter 2 Jahren (n= 38; Abb. 10)

Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Monaten	97,1 %	(+ 2,9%)
Mittlere Überlebenszeit: 40,9 Monate		

Die GRUPPE DER PP in allen Stadien bei Kindern ab 2 Jahren (n= 65; Abb. 10)

Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten	91,8 %	(+ 4,0%)
nach 17 Monaten	86,1 %	(+ 5,4%)
nach 24 Monaten	79,2 %	(+ 6,8%)
nach 29 Monaten	73,5 %	(+ 8,4%)
Mittlere Überlebenszeit: 34,6 Monate		

ABBILDUNG 10: Vergleich der Gruppe der Protokollpatienten in allen Stadien mit dem Alter unter 2 Jahren (n= 38) und dem Alter ab 2 Jahren (n= 65)



12. VERSTORBENE PATIENTEN

Die Zeit zwischen der ersten stationären Aufnahme und dem Tod war bei den verstorbenen 19 Kindern 1 - 30 Monate nach der ersten stationären Aufnahme.

Todesursache durch pulmonale Metastasen wurde bei 4 Kindern angegeben, und Skelettmastasen und Lebermetastasen waren bei einem Kind die Todesursache.

Es sind bis zum 30. September 1983 neun von 36 (25 %) BEOBACHTUNGSPATIENTEN (BP) verstorben.

Dies sind:

1. Stadium: IIa, weiblich

Alter bei Diagnose: 4 5/12 Jahre

Histologie: diffuse Anaplasie

Besonderheit: Apert-Syndrom (Akroenzephalosyndaktylie-Syndrom)

Verlauf: Bestrahlung auch im Hinblick auf "verminderte Toleranz" mit nur 12 Gray; pulmonale Metastasen nach dem 5. Zyklus mit Act.D + Vincristin

Zeit zwischen:

OP und Radiotherapie (RT)= 11 Tage

OP und Chemotherapie (CH)= 0 Tage

Behandlungsdauer:

Metastasen nach 5 Mo, 20 d

Exitus letalis nach 8 Mo, 7 d infolge pulmonaler Metastasen.

2. Stadium: IIa, weiblich

Alter bei Diagnose: 27 6/12 Jahre

Besonderheit: Tumor wurde in der 29. Schwangerschaftswoche festgestellt.

Verlauf: durch den Erschöpfungszustand der Entbindung wurde mit der Radio- und Chemotherapie verzögert begonnen, frühe pulmonale Metastasierung.

Zeit zwischen:

OP und RT = 62 Tage

OP und CH = 20 Tage

Behandlungsdauer:

Metastasen nach 7 Mo, 23 d

Exitus letalis nach 17 Mo, 12 d durch ein Lokalrezidiv und eine Lungenmetastase.

3. Stadium: III, männlich

Alter bei Diagnose: 3 2/12 Jahre

Verlauf: Tumor mit Aorta verwachsen, Entfernung nur partiell, dabei Tumorrupatur.

Zeit zwischen:

OP und RT = 25 Tage

OP und CH = 0 Tage

Behandlungsdauer:

Metastasen nach 1 Mo, 9 d

Exitus letalis nach 4 Mo, 1 d auf Grund der Leber- und Knochenmetastasen.

4. Stadium: II, weiblich

Alter bei Diagnose: 7/12 Jahre

Histologie: Typ ++ nach Lawler, Mischtyp ohne Anaplasie nach Beckwith

Zeit zwischen:

OP und RT = RT nicht durchgeführt

OP und CH = 6 Tage

Behandlungsdauer:

Metastasen nach 1 Mo, 25 d

Exitus nach 6 Mo infolge der Lungenmetastasen.

5. Stadium: IV, männlich

Alter bei Diagnose: 4 1/12 Jahre

Histologie: Typ + nach Lawler, keine Anaplasie nach Beckwith und Palmer, kein BMTRC, kein Rhabdoid-Tumor.

Verlauf: Tumolvolumen von 1897 ml, wurde vollständig entfernt, Metastasen nach 9 Monaten im Becken, LWS, BWS, Gehirn.

Zeit zwischen:

OP und RT = 16 Tage

OP und CH = 0 Tage

Behandlungsdauer:

Metastasen nach 9 Mo, 24 d

Exitus letalis nach 14 Mo, 24 d durch die Metastasierung.

6. Stadium: IV, männlich

Alter bei Diagnose: 7 6/12 Jahre

Histologie: Wilmstumor durch Probebiopsie gesichert.

Verlauf: bei stationärer Aufnahme Leber- und Lungenmetastasen, wegen hochgradiger Tumorkachexie Chemotherapie eingestellt, keine Operation, keine Chemotherapie.

Behandlungsdauer:

Exitus letalis 2 Mo, 2 d bedingt durch die massive Leber- und Lungenmetastasierung.

7. Stadium: IV, männlich

Alter bei Diagnose: 2/12 Jahre

Histologie: Typ + nach Lawler, Klarzelltyp

Besonderheit: sechs Wochen alter Säugling

Verlauf: sehr rasche Entwicklung und Progredienz einer Lungenmetastase.

Zeit zwischen:

OP und RT = RT nicht durchgef.

OP und CH = 7 Tage

Behandlungsdauer:

Metastase 14 d

Exitus letalis nach 1 Mo, 19 d durch die Lungenmetastase.

8. Stadium: IIa, weiblich

Alter bei Diagnose: 21 9/12 Jahre

Verlauf: Drei Monate nach Therapiebeginn Metastasierung in die Lunge und Skelett. Zu der Behandlung Cyclophosphamid hinzugenommen, was aber keine Wirkung zeigte. Der Patient verstarb an einer Urämie und tox. Tubulus-schäden hervorgerufen durch Gentamycin.

Zeit zwischen:

OP und RT = 7 Tage

OP und CH = 6 Tage

Behandlungsdauer:

Exitus letalis nach 4 Mo, 21 d

9. Eine 15 jährige Patientin mit präoperativen Wilmstumorverdacht, der sich bei der histologischen Untersuchung als fibrosarkomatoides Adenokarzinom der Niere herausstellte, verstarb an einem Morbus Crohn der 1978, 3 Jahre vor dem Tumorverdacht diagnostiziert wurde.

Bis zum 30. September 1983 sind 10 PROTOKOLL-PATIENTEN (PP) verstorben (10 von 103 = 9,7%).

1. Stadium: III, weiblich

Alter bei Diagnose: 4 Jahre

Histologie: Typ 0 nach Lawler, blastem-reicher Typ nach Beckwith, keine Anaplasie

Verlauf: Tumolvolumen von 310 ml, Teilre-sektion des Tumors, 9 Mo nach Operation Lebermetastasen und (maligner) Pleuraerguß.

Zeit zwischen:

OP und RT = präoperative RT, 17 Tage vor OP

OP und CH = 0 Tage

Behandlungsdauer:

Metastasen nach 8 Mo, 18 d

Exitus letalis 10 Mo, 27 d infolge Leber- und Pleurametastasen.

2. Stadium: IIa, männlich

Alter bei Diagnose: 2 6/12 Jahre

Histologie: Typ + nach Lawler, überwiegend stromareicher, sarkomatöser Wilmstumor mit fokaler Anaplasie.

Verlauf: Wegen der ungünstigen Histologie nach Chemotherapieplan für Stadium 3 behandelt, 17 Mo nach Erstoperation pulmonale Metastasen und nach weiteren 12 Mo eine cerebrale Metastase, an der der Knabe verstarb.

Zeit zwischen:

OP und RT = 28 Tage

OP und CH = 6 Tage

Behandlungsdauer:

Exitus letalis nach 29 Monaten auf Grund cerebraler Metastasen

3. Stadium: IV, männlich

Alter bei Diagnose: 10 5/12 Jahre

Histologie: Sarkomatöser Typ

Verlauf: Der Tumor wurde bei der Behandlung eines Unfalls entdeckt. Metastasen im Leberlappen, dem kleinen Becken, der rechten Leiste und in den intraabdominellen Lymphknoten. Es erfolgte eine Operation und die Resektion der Metastasen.

Zeit zwischen:

OP und RT = präoperative RT, 14 Tage vor OP

OP und CH = präoperative CH, 12 Tage vor OP

Behandlungsdauer:

Metastasen 11 Mo, 29 d

Exitus letalis 21 Mo, 4 d bedingt durch Tumorkachexie und Metastasen in der Leber und im kleinen Becken.

4. Stadium: IV, männlich

Alter bei Diagnose: 3 11/12 Jahre

Verlauf: Tumolvolumen 550 ml mit initialer pulmonaler Metastasierung, Verdrängung der Vena cava inf. und Infiltration der Leber und des Pankreas. Die Behandlung erfolgte nach dem GPO Schema. Nach sechs Monaten aber Auftreten eines Metastasenrezidiv in der Lunge.

Zeit zwischen:

OP und RT = präoperative RT, 14 Tage vor OP

OP und CH = präoperative CH, 14 Tage vor OP

Behandlungsdauer:

Metastasenrezidiv der Lunge nach 6 Mo,

Exitus letalis 10 Mo, 26 d, infolge der erneut aufgetretenen Lungenmetastase.

5. Stadium: IV, männlich

Alter bei Diagnose: 3 10/12 Jahre

Histologie: Typ ++ nach Lawler, Mischtyp
ohne Anaplasie nach Beckwith.

Verlauf: protokollgerechte Behandlung mit
chemo- und radiotherapeutischer Vorbehand-
lung, Bestrahlung der Lungenmetastasen, nach
9 Mo ein Metastasenrezidiv der Lunge, die
sich unter Endoxan gut zurückgebildet hat.

Zeit zwischen:

OP und RT = 17 Tage

OP und CH = 0 Tage

Behandlungsdauer:

Metastasenrezidiv nach 12 Mo

Exitus letalis nach 4 Mo durch Rezidiv.

6. Stadium: I, männlich

Alter bei Diagnose: 3 10/12 Jahre

Histologie: keine Anaplasie

Verlauf: Der 530 gr. schwere Wilmstumor wurde
mit der linken Niere makroskopisch total ent-
fernt. 6 Mo später wurden beidseits multiple
Lungenmetastasen festgestellt, die dem Proto-
koll entsprechend behandelt wurden. 8 Monate
nach der Primäroperation wurde ein Lokal-
rezidiv festgestellt und die Lungenmetasta-
sen, die vorher zurückgegangen waren, wieder
sichtbar. Die weitere Behandlung erfolgte
paliativ.

Zeit zwischen:

OP und RT = RT nicht durchgef.

OP und CH = 4 Tage

Behandlungsdauer:

Exitus letalis nach 10 Mo, durch das Lokal-
rezidiv und die Lungenmetastase.

1. Stadium: III, weiblich

Alter bei Diagnose: 5 7/12 Jahre

Histologie: Typ + nach Lawler, Mischtyp mit diffuser Anaplasie.

Behandlung: Der Pat. wurde unter dem Bild eines akuten Abdomens eingewiesen und eine Appendektomie vorgenommen, dabei wurde ein Tumor partiell entfernt, wobei es zu einer intraoperativen Tumorrupatur kam. Nach 14 Mo trat ein Lokalrezidiv und eine Lebermetastase auf.

Zeit zwischen:

OP und RT = präoperativ RT, 13 Tage vor OP

OP und CH = präoperativ CH, 15 Tage vor OP

Behandlungsdauer:

Metastase und Lokalrezidiv nach 14 Mo

Exitus letalis nach 19 Mo durch Tumorkachexie, dem Rezidiv und der Lebermetastase.

8. Stadium: IIa, weiblich

Alter bei Diagnose: 5 10/12 Jahre

Histologie: Typ + nach Lawler

Behandlung: Der 400 gr. schwere Tumor wurde makroskopisch total entfernt und ohne Radiotherapie, sondern nur mit Chemotherapie behandelt.

Zeit zwischen:

OP und RT = nicht durchgeführt

OP und CH = 0 Tage

Behandlungsdauer:

Lokalrezidiv nach 3 Mo, Metastase nach 4 Mo

Exitus letalis 6 Mo, 20 d durch das Rezidiv

9. Stadium: III, männlich

Alter bei Diagnose: 10/12 Jahre

Histologie: Nephroblastom mit Standardrisiko, keine Anaplasie.

Behandlung: Der 477 ml große Tumor wurde operativ entfernt, wobei ein mikroskopischer Tumorrest im Tumorbett verblieb. Es gab einen mechanischen Ileus nach 2 Monaten. Radio- und Chemotherapie nach Plan. Eine Woche nach Gabe aller 3 Cosmegenzyklen trat ein Budd - Chiari ähnliches Syndrom auf mit Ascitis, Hypoproteinämie, Lebertransaminasen anstieg.

Zeit zwischen:

OP und RT = 30 Tage

OP und CH = 6 Tage

Behandlungsdauer: Exitus nach 5 Monaten

Exitus letalis nach 5 Monaten infolge Herzkreislauf-Versagen mit Lungenödem.

10. Stadium: I, männlich

Alter bei Diagnose: 2 11/12 Jahre

Behandlung: Der renal links gelegene mit dem Colon Transversum verwachsene Tumor wurde operativ makroskopisch total entfernt. Es wurde protokollgemäß eine Chemotherapie durchgeführt. Nach einem Jahr und 2 Monaten trat ein Lokalrezidiv an der Niere und am Darm auf. Es wurde nach 16 Monaten eine Lebermetastase festgestellt.

Zeit zwischen:

OP und RT = RT nicht durchgeführt

OP und CH = 1 Tag

Behandlungsdauer:

Lokalrezidiv nach 14 Mo, Lebermetastase 16 Mo

*Exitus letalis nach 17 Mo durch Herzkreislauf
Versagen.*

V. DISKUSSION

In den ersten Publikationen über Wilmstumoren aus diesem Jahrhundert wird überwiegend die hohe Malignität und die daraus resultierende schlechte Prognose betont. Ladd (1938) der erstmals über ein größeres Patientengut berichtet, stellte eine Operationsmortalität von 2 von 28 = 7% fest. Seine Patienten waren in einem Zeitraum von 10 Jahren in Boston behandelt worden. 11 Kinder überlebten noch 1 1/2 bis 19 1/2 Jahre, insgesamt waren 14 von 28 Überlebende. Diese Resultate können zur damaligen Zeit als jemals zuvor noch nicht erreicht gelten. Die übrige Weltliteratur wies damals lediglich weitere 8 Kinder aus, die von einem Wilmstumor geheilt waren (nach Gutjahr, 1981). Weisel und Mitarbeiter (1943) berichten über eine Heilungsrate von 16 % (7 von 44).

In Fortführung der Erfahrungen an der Bostoner Klinik teilen Gross und Neuhauser 1950 mit, daß von den 1914 - 1930 erkrankten Kindern 4 von 27, von den 1931 - 1939 erkrankten Kindern 10 von 31, und von den 1940 - 1947 erkrankten Kindern 18 von 38 geheilt werden konnten.

Mit Ladd 1938 beginnt die über viele Jahre kontrovers geführte Diskussion über eine Vorbestrahlung bzw. später zytostatische und/oder radiotherapeutische Vorbehandlung der Wilmstumoren. Weitere Publikationen um die Mitte dieses Jahrhunderts befassen sich mit der Frage, ob das Alter prognostisch relevant sei (Gross/Neuhauser 1950).

Klapproth (1959) stellt fest, daß in einzelnen

Arbeitsgruppen Langzeitüberlebensraten bzw. Heilungen nach Operation alleine in einigen Kollektiven bis zu 36 % der Fälle erzielt werden konnten.

Wedemeyer und Mitarbeiter berichten über erfolgreiche Metastasenresektionen bei Wilmstumoren (1963).

Generell kann aber gelten, daß die Heilungsraten nach Operation alleine in der Literatur von 1950 bis 1973 (Sutow et al., 1977) zwischen 11 und 32 % lagen, wobei die höchste Rate von 32 % ein Teilkollektiv aus einer einzelnen großen Serie umfaßt, deren gesamtes Patientengut nach Operation alleine eine ungünstigere Prognose hat, sodaß von durchschnittlichen Heilungsraten nach Operation allein in der Größenordnung von 11 bis 20 % auszugehen ist. Rusche (1951) war ein früher Befürworter der präoperativen Radiotherapie und gründet seine Berichte auf 40 Patienten.

Bei der kontroversen Diskussion um den Wert einer Vorbehandlung muß berücksichtigt werden, daß in die Mehrzahl der publizierten Arbeiten aus der Zeit vor 1967 das kongenitale mesoblastische Nephrom als Wilmstumor mit eingegangen ist. Dies gilt in ähnlicher Weise für andere, dem Wilmstumor verwandte Tumoren, die wir heute abgrenzen können.

Der Wert der Radiotherapie in der Wilmstumorbehandlung, wenn es um den typischen triphasischen Wilmstumor geht, gilt heute als unbestritten.

Auf die Bedeutung von Zytostatika in der Behandlung des Nephroblastoms wiesen die ersten

klinischen Arbeiten von Sidney Farber hin, und zwar 1966, als er über die Erfahrungen mit Actinomycin D in der Behandlung berichtete. Margolis et al. (1973) gaben eine Steigerung der 2 - Jahres - Heilungsrate nach Anwendung von Actinomycin D von 48 % auf 82 % an. Die Arbeitsgemeinschaft "Tumoren im Kindesalter" aus mehreren deutschen Kliniken berichtete 1973 über eine Steigerung der 5 - Jahres - Heilungsrate von 20 auf 60 % bei der Kombination von Operation + Radiotherapie + Chemotherapie mit Actinomycin D. Schließlich wiesen Bellani et al. (1975) und Tan et al. (1975) auf das Zytostatikum Adriamycin hin.

Sutow et al. (1970) stellten in einer vergleichenden Übersicht 1970 fest, daß die Gruppe der ohne Zytostatika behandelten Kinder prognostisch deutlich schlechter abschnitt als die mit Zytostatika behandelten Wilmstumorkinder, und zwar ergab sich eine um 20 %, von 35 auf 55 % Heilungsrate, verbesserte Prognose. Weitere Zytostatika wurden in der Wilmstumorbehandlung erprobt, von denen vor allem das Adriamycin einen festen Eingang in die Therapie gefunden hat. Über weitere Zytostatika berichtet in einer Literaturübersicht Green (1978).

Mit der Verbesserung der Prognose wurden die Ursachen nach unterschiedlicher Heilbarkeit der Wilmstumoren gesucht. Solche Einflußgrößen ergaben sich aus dem Alter und ferner durch die Ausdehnung der Erkrankung. Jereb und Sandstedt (1973) stellten fest, daß der histologische Typ, das Stadium der Erkrankung und die Bestrahlung einen prognostischen Einfluß haben, nicht aber

das Alter oder die Größe der Primärtumoren.

Lemerle et al. (1976a) gaben aber eindeutig eine Lebensaltersabhängigkeit der Prognose an, wie sie in dieser Arbeit auch festgestellt wird. So kam es zu der Stadieneinteilung der Wilmstumoren, zunächst durch Garcia et al. (1963), ferner durch Fleming und Johnson (1970). Bislang größte Bedeutung hat die Stadieneinteilung (sogenanntes Grouping) der Nationalen Wilmstumor Studie der USA erlangt (Literatur D'Angio et al., 1976).

Bolande grenzte 1967 das kongenitale mesoblastische Nephrom als gutartigen Tumor gegen den Wilmstumor ab. Inzwischen sind weitere verwandte der Wilmstumoren bekannt (Literaturübersicht bei Schmidt/Harms, 1983).

Vor dem Hintergrund dieser Erfahrungen wurde 1969 durch Kooperation zahlreicher Kliniken in den Vereinigten Staaten die Nationale Wilmstumorstudie der USA ins Leben gerufen. Es folgte später die Wilmstumorstudie der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (SIOP), aus beiden Studien wurden Ergebnisse im Cancer 1976 (D'Angio et al. und Lemerle et al.) publiziert.

Der Sinn der Durchführung derartiger überregionaler, gar internationaler Studien liegt einmal in der Seltenheit der Tumoren begründet. Durch Zusammenfassung der Erfahrung an einzelnen Zentren können Erkenntnisse gesammelt werden, die durch Untersuchung und Therapiestudien an einem einzelnen Zentrum nicht möglich sind. So muß man bedenken, daß unter Zugrundelegung von fünf

Stadien und mindestens zwei Altersgruppen allein 10 Untergruppen resultieren.

Zum anderen erlaubt die Zusammenfassung in großen Studien die Sammlung von pathoanatomischem Material, zentrale Auswertung desselben und die Untersuchung morphologisch unterschiedlicher Wilmstumoren auf prognostische Faktoren.

Um die Wilmstumorbehandlung in der Bundesrepublik zu vereinheitlichen, wurden im Rahmen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie erstmals 1975 Therapieempfehlungen zur Behandlung der Wilmstumoren gegeben. Diese Therapieempfehlungen und erste Ergebnisse einer katamnestischen Erhebung sind an anderer Stelle niedergelegt (Gutjahr, 1981).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Erfahrungen dieser Erhebung mit Stand vom Mai 1982 aufdatiert. Sie sind auf den Seiten 5 - 7 niedergelegt.

Die wesentlichen Erfahrungen aus dieser Erhebung ist zum einen, daß die seinerzeitigen Therapieempfehlungen nach Adaptation der jeweiligen Zytostatikadosis auf Kilogramm Körpergewicht an Stelle auf Quadratmeter Körperoberfläche grundsätzlich realisiert werden kann, und zum anderen, daß zwischen Juni 1979 und Mai 1982 von den 1976 - 1978 erkrankten 34 Kindern neue Rezidive bzw. Metastasen nicht vorkamen.

Seit dem Juni 1980 wird die Therapiestudie zum Wilmstumor innerhalb der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie als eine prospektive nicht randomisierte Therapiestudie durchgeführt. Die im Therapieprotokoll niedergelegte Zielsetzung

dieser Studie war vor allem die Vereinheitlichung der Therapie. Die Behandlung sollte sich auf ein unausgewähltes Patientenkollektiv erstrecken, die Datenverarbeitung zentral erfolgen. Es sollte ferner geprüft werden, ob bei Kindern im Stadium I bzw. T1 N0 M0 generell eine Radiotherapie unterbleiben konnte, ferner bei Kindern unter 2 Jahren auch im Stadium II T2 N0 M0 und bei Kindern über 2 Jahren und einem T2 N0 M0 Tumor, wenn dieser nicht zu groß war, wobei eine sonographische Tumorbestimmung zugrunde gelegt wurde und der histologische Standardtyp vorlag. Ferner sollte die Bedeutung des Cyclophosphamid bei histologisch "ungünstigen Formen", das heißt dem anaplastisch sarkomatösen Wilms-Tumor untersucht werden, wenn ein Tumor jenseits des T1 N0 M0 Stadiums vorlag. Langfristig, derzeit noch nicht erreichbar, ist eine Spätfolgenanalyse als Teil der Therapiestudie vorgesehen.

Die Erhebung zeigt, daß der Meldebogen an Hand dessen die Studiendokumentation erfolgt, praktikabel geblieben ist. Insgesamt wurden 167 Patienten aus 48 Kliniken gemeldet, dies bedeutet die Erhebung beinhaltet 2/3 der hierzulande mutmaßlich vorkommenden Wilms-Tumoren insgesamt. Als Vergleichszahl wurde die Zahl der gemeldeten Wilms-Tumoren aus dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation Mainz genommen, die 235 Kinder aufweist. Die relativ große Zahl der teilnehmenden Kliniker wird noch deutlich erhöht durch die Zahl der am jeweiligen Behandlungsort zusätzlich kooperierenden Radiotherapeuten und Operateure sowie Pathologen. Dennoch kann nicht

davon ausgegangen werden, daß eine bezüglich der Heilungsrate feststellbare Abhängigkeit zwischen der Zahl der behandelten Patienten an einer Klinik und der Prognose besteht.

Von den 167 Patienten, die gemeldet wurden, mußten insgesamt 28 ausgeschlossen werden. Die Begründung für den Ausschluß ist auf Seite 16 bis 18 gegeben und leicht einsehbar.

Weitere 36 Kinder gehörten zur Gruppe der Beobachtungspatienten. Daß diese nicht als Protokollpatienten in die Studie aufgenommen wurden, liegt darin begründet, daß Kriterien gewählt wurden, die sich eng an die Nationale Wilmstumorstudie der USA anlehnen, und zwar mit dem Ziel, mit dieser Studie unmittelbar vergleichbar zu bleiben. Ferner wurden diejenigen Patienten als Protokollpatienten nicht akzeptiert, bei denen nach dem Studienprotokoll ein deutliches over-treatment oder ein so bezeichneter grober Chemotherapieverstoß vorlag.

Dennoch verbleiben aus der Gesamtgruppe der gemeldeten Patienten ($n = 167$) 61,7 % als Protokollpatienten, was durchaus mit den Prozentzahlen der SIOP II Studie und der zweiten Nationalen Wilmstumorstudie vergleichbar ist. (Lemerle et al., 1979 und D'Angio et al., 1981).

Die Geschlechtsverteilung zeigt gegenüber anderen Studien, die im wesentlichen ein Verhältnis von 1 : 1 berichten, eine Verteilung von 42 % männlichen und 58 % weiblichen Patienten bei der Gesamtgruppe.

Lemerle et al. (1979) berichten von SIOP I + II über ein Verhältnis von 46 % männlichen und 54 %

weiblichen Patienten.

Die Altersverteilung zeigt die bekannte Dominanz des Wilmstumors in den ersten vier Lebensjahren, wobei interessanter Weise auch im Säuglingsalter klassische Wilmstumoren keinesfalls die Ausnahme darstellen, sondern gegenüber der Zahl der beobachteten kongenitalen mesoblastischen Nephrome deutlich überwiegen. Die hierzulande noch als Rarität geltenden Wilmstumoren bei Patienten über 15 Jahren kamen viermal vor. Eine therapeutische und prognostische Wertung dieser Patienten ist angesichts der dennoch geringen Fallzahl noch nicht möglich soll aber zu einem späteren Zeitpunkt und mit mehr Patienten durchgeführt werden, und zwar im Vergleich mit jüngeren Patienten.

Die Altersverteilung zeigt im Bezug auf das Vorkommen der einzelnen Stadien, daß offensichtlich in der Gruppe der Säuglinge das Stadium I relativ häufiger auftritt als in den anderen Altersgruppen. Bei den 4 - 16 jährigen erscheint das Stadium IV relativ häufiger als bei den jüngeren Patienten.

In dieser Studie wurden bilaterale Wilmstumoren mit 1,4 % bisher selten gesehen, eine Erklärung bietet sich derzeit hierfür nicht an.

Green et al. (1978) geben die Häufigkeit bilateraler Tumoren mit 1,4 - 11,7 % an. D'Angio und Mitarbeiter (1981) berichten, daß bei der NWTs - 2 4 % bilaterale Tumoren vorkamen.

Sehr bemerkenswert erscheint, das 10 % der Kinder anlässlich der routinemäßigen Vorsorgeuntersuchungen U 3 bis U 8 aufgefallen waren, was den Wert solcher Vorsorgeuntersuchungen auch

aus onkologischer Sicht unterstreicht. Dennoch kamen allerdings auch Kinder mit Stadien III und V hier vor, also asymptomatische Patienten.

Die Erstsymptome weichen im Wesentlichen nicht von denjenigen ab, die in der Literatur bekannt sind. Mehrere Autoren (Aron, 1974; Cassady et al., 1973; Lemerle et al., 1976a; Mohr et al., 1974; Pearson et al., 1964; Schneider et al., 1970) geben folgende Häufigkeiten von Erstsymptomen an: Abdominaler Tumor (83 %), Abdominalschmerz (37 %), Fieber (23 %) und Hämaturie (21 %).

Dennoch fällt auf, daß einige Symptomkomplexe offenbar in die Differentialdiagnose der Wilms-tumoren einbezogen werden müssen. Dies gilt einmal für die Varicocele bei einem sechs-jährigen Knaben; andererseits wurden zwei Kinder unter anderem Verdacht laparotomiert, ohne daß ein Wilmstumor festgestellt wurde, während kurze Zeit später diese Kinder durch einen Wilmstumor auffällig wurden.

Im Hinblick auf die bilateralen Wilmstumoren ist erwähnenswert, daß ein metachroner Wilmstumor im Rahmen der routinemäßigen sonographischen Untersuchungen entdeckt wurde, was die Bedeutung der engmaschigen Nachuntersuchung mit dieser Methode unterstreicht. Auch die Appendizitis als Differentialdiagnose zum Wilmstumor verdient besondere Erwähnung.

Die Hämaturie als Erstsymptom betrifft in dieser Studie nur jeden sechsten Patienten, während Andere (Green et al., 1978) dieses Erstsymptom bei jedem fünften Patienten erwähnen. Bekannt

ist bereits, daß eine Gewichtsabnahme bzw. Gewichtsstillstand für die Wilmstumoren kein typisches Zeichen ist. Ganz im Vordergrund steht auch hier die zufällig getastete Tumorschwellung bei zwei von drei Kindern.

Die Anamnesedauer, das heißt die Zeit zwischen Erstsymptom und stationärer Aufnahme ist insgesamt als erfreulich kurz anzusehen, in der Mehrzahl der Fälle war diese Zeit kürzer als 14 Tage.

Bei der Analyse der assoziierten Fehlbildungen kam bei den hier zusammengestellten Patienten bemerkenswerterweise ein Aniridie-Wilmstumor-syndrom nicht vor, hingegen aber wurde ein Patient mit Hemihypertrophie und ein Patient mit einem Wiedemann-Beckwith-Syndrom beobachtet, ferner ein Patient mit einem Apert-Syndrom (Akrocephalosyndaktylie). Der letztere Patient (Apert - Syndrom) ist bisher als Risikopatient für einen Wilmstumor nicht bekannt, während renale Fehlbildungen bei ihnen beschrieben wurden. Auch die übrigen mit Fehlbildungen behafteten Kinder, die einen Wilmstumor im Rahmen dieser Studie entwickelten, gehören zum Teil zu Symptomkomplexen, die bisher keine statistisch gesicherte Assoziation mit Wilmstumoren aufwiesen. Green et al. (1978) aber auch weitere Autoren (Pendergrass, 1976; Miller et al., 1964) geben die Häufigkeit des Vorkommens von Aniridie mit 1,08 %, von einer Hemihypertrophie mit 1,78% und von urogenitalen Fehlbildungen mit 5,28 % bei Wilmstumoren an.

Bei der Untersuchung nach dem Wert der diagnostischen Verfahren zeigt der Vergleich zwischen

i.v. Urogramm und Ultraschall, daß mit beiden Verfahren nur in 1,4 % jeweils ein unauffälliger Befund ermittelt wurde. Die Sonographie ist mindestens in 90 % der Fälle pathologisch; da in 8,6 % Angaben fehlten oder das Verfahren nicht angewendet wurde, ist eine Erhöhung dieser Rate von 90 % zumindest sehr wahrscheinlich. Ähnlich hoch ist die Treffsicherheit der Computertomographie, einem allerdings aufwendigeren Verfahren, das deutlich weniger oft angewendet wurde, um einen Wilmstumor zu diagnostizieren. Als obligat wurde diese Untersuchung ohnehin ja nur für die eventuell vorzubehandelnden Patienten angesehen.

Dem Studienprotokoll entsprechend ist die Aortographie bzw. Renovasographie inzwischen selten angewendet worden.

Die Knochenszintigraphie ist zweifellos etwas häufiger angewendet worden als es der Erwartungsrate der in Knochen metastasierenden Sonderformen der Wilmstumoren entspricht. In der Tat ist nicht eindeutig Stellung zu nehmen, inwieweit außerhalb des BMRTC eine Knochenszintigraphie indiziert ist. Das Vorkommen von Knochenmetastasen bei einem Kinde ohne den typischen BMRTC, dieses Kind hatte allerdings auch noch andere Metastasen, legt zumindest nahe, klinisch streng nach Symptomen einer Knochenmetastasierung zu fahnden.

Sutow et al. (1977) empfehlen ein routinemäßiges Skelettszintigramm. Gutjahr et al. (1976) raten zu dieser diagnostischen Methode aber nur bei verdächtigem klinischen Befund.

Die Ergebnisse der Untersuchung urinzytologischer Befunde zeigen pathologische Verände-

rungen in 10 %. Die relativ hohe Rate fehlender Angaben oder nicht angewendeter Verfahren macht es erforderlich, auf diese diagnostische Methode im Rahmen der Wilmstumordiagnostik noch besonders hinzuweisen. Wichtigstes Ergebnis der Analyse der prätherapeutischen diagnostischen Verfahren scheint: i.v. - Urogramm, CT und Sonographie sind in ihrer Aussage gleichermaßen wertvoll.

Das Sonogramm war in 125 von 127 Fällen pathologisch, das CT in 75 von 76 Fällen. Aber auch das i.v. - Urogramm war zweimal o.B., wobei einmal ein extrarenaler Tumor (Leistenbeuge links) vorlag.

Zumindest i.v. - Urogramm und Sonogramm sollten zukünftig in jedem Falle von Wilmstumorverdacht durchgeführt werden, bei unsicherem Befund zusätzliches CT, und dies unabhängig von der Notwendigkeit oder der Planung einer präoperativen Radio- und/oder Chemotherapie.

Die Bestimmung der Tumorumfänge mittels Sonographie unter Anwendung einer Ellipsoidformel (Literatur nach Alzen, Weitzel und Gutjahr, 1980) wurde in dieser Studie erstmals in größerem Umfang erfaßt und bei 87 Patienten gemeldet. Es ergaben sich dabei Tumorumfänge zwischen 49 und 3000 ml, wobei Werte über 1500ml ausgesprochen selten waren. Eine strenge Abhängigkeit der klinischen Stadien von der Volumengröße ergibt sich nicht. Das heißt, daß auch Volumina unter 200 ml in Stadien III vorkamen und andererseits Stadien I mit Tumorumfängen über 700 ml ermittelt wurden. Breslow et al. (1978) kommen zu dem Schluß, daß das Gewicht der

Operationspräparate prognostisch bedeutsam ist. Die Werte lagen zwischen 44 und 2500 Gramm.

Da die Prognose der Wilmstumoren, wie die Publikationen der vergangenen Jahre zeigen, mit den klinischen Stadien korreliert, ist somit keine enge Korrelation zwischen Prognose und Tumorgroße als alleiniger Variabler zu erwarten. Eine diesbezügliche statistische Auswertung verbot sich bislang noch aufgrund einer nicht ausreichenden Fallzahl.

D'Angio et al. (1980) sagen aus, daß das Tumolvolumen in der Gruppe I (10,8 cm Tumordurchmesser) kleiner ist, als in der Gruppe II - IV (12,7 cm Tumordurchmesser).

Untersucht man die Anamnesedauer im Vergleich zu den später ermittelten Tumolvolumina, ergibt sich ein ähnliches Bild: auch nach relativ langer Anamnese können relativ kleine Tumoren angetroffen werden, wie andererseits auch die größeren der Tumoren bereits nach einer Anamnesedauer von weniger als zwei Wochen angetroffen werden können.

In Anbetracht der relativ großen Zahl von 48 beteiligten Kliniken verdient die Analyse des zeitlichen Abstandes zwischen stationärer Aufnahme und Abschluß der prätherapeutischen Diagnostik bei 136 Kindern besondere Erwähnung: in der ganz überwiegenden Zahl der Fälle, nämlich etwa 90 %, war diese Zeit 6 Tage oder weniger. Bei mehr als 50 % war sie sogar drei oder weniger Tage.

Die durch die NWTS festgestellte Bedeutung eines pathohistologischen Gradings (Beckwith und Palmer, bzw. Lawler et al., 1978 bzw. 1975)

wurde auch in der hier durchgeführten Studie festgestellt. D'Angio et al. (1981) stellten in der NWTS - 2 fest, daß von den 478 von dem Referenzpathologen der NWTS untersuchten Präparaten 6,5 % sarkomatös, 1,3 % diffus anaplastisch und 4,1 % fokal anaplastisch waren. Beckwith et al. (1978) untersuchte 398 Kinder und fand 8 % mit diffuser Anaplasie und 3,5 % mit fokaler Anaplasie.

In der Stadienverteilung zwischen den beiden großen Studien NWTS und SIOP ergab sich folgendes Bild:

Tabelle 31: Stadienvergleich mit NWTS und SIOP

Stadium	NWTS 1	NWTS 2	SIOP	GPO
I	42 %	37 %	29 %	30 %
II	26 %	32 %	26 %	38 %
III	18 %	20 %	24 %	19 %
IV	7 %	11 %	13 %	11 %
V	7 %	-	4 %	2 %

Gemäß dem Studienprotokoll von 1982 wurde auch eine TNM - Klassifikation zur Klassifizierung der Wilmstumoren eingeführt. Es zeigt sich, daß insbesondere die Stadien T1 N0 M0, T2 N0 M0, T3 N0 M0, sowie T2 NX M0, T2 N1 M0, T2 N0 M1, T2 N1 M1 und T3 N1 M1 vorkommen, sodaß sich zukünftig in einer sinnvollen Anwendung des TNM Klassifikationssystems bei Wilmstumoren die Zahl der möglichen und denkbaren TNM Stadien auf eine relativ geringe Zahl wird konzentrieren können. Eine gewisse Problematik ergibt sich aus dem down - staging nach Vorbehandlung.

Insgesamt kamen 10 Kinder mit histologischen Varianten der Wilmstumoren vor, diese Patienten werden als Beobachtungspatienten geführt. Unter ihnen herrschte der Klarzelltyp des Wilmstumors vor; lediglich ein kongenitales mesoblastisches Nephrom wurde beobachtet, während dreimal zystische, partiell differenzierte Nephrome vorkamen. Der Verlauf bei den Varianten im Säuglingsalter war relativ günstig; die vier Patienten mit BMRTC lassen die in der NWTs dokumentierte ungünstige Prognose dieser Tumorart derzeit noch nicht erkennen. Besonders erwähnenswert ist, daß vom BMRTC ein 6 Wochen alter Säugling betroffen war, der sich gegen verschiedene Therapieformen vollständig resistent zeigte. Alle 4 Patienten mit BMRTC haben bislang keinen Hinweis für eine Knochenmetastasierung gezeigt.

Bolande et al. (1967) beschrieben als Erste das sogenannte kongenitale mesoblastische Nephrom. Sie klassifizierten auch von 12 Kindern unter einem Jahr 6 Kinder mit einem kongenitalen mesoblastischen Nephrom. Briner et al. (1979) korrigierte in einer retrospektiven Studie von 68 Wilmstumorpatienten die Histologie, indem sie zwei kongenitale mesoblastische Nephrome feststellen.

Palmer et al. (1979) berichten von 30 klarzelligen Sarkomen aus der NWTs. Rezidive traten in 63 % auf. Es verstarben 10 innerhalb von zwei Jahren nach Diagnose, vier nach mehr als zwei Jahren. Bei 13 Patienten, also relativ häufig, traten Knochenmetastasen auf.

Die Verteilung zwischen ungünstiger und gün-

stiger Histologie wurde in Analogie im Bericht von D'Angio et al. in seiner Arbeit über die NWTs vorgenommen. In der NWTs - 1 wurde bei 11,0 % die Histologie als "ungünstig" eingestuft, in der NWTs - 2 waren es 11,9 %. In der vorliegenden Arbeit ist die "ungünstige" Histologie im Vergleich dazu mit 21,7 % fast doppelt so hoch.

Primär hatten 16 von 139 Kinder Metastasen. Diese Gesamtzahl, entsprechend 11,5 % der Protokoll- und Beobachtungspatienten, wie auch die separat untersuchte Frequenz von 10 von 103 (9,7 % der Protokollpatienten) zeigt eine im Vergleich zu den Literaturangaben relativ seltene primäre Metastasierung; möglicherweise spielt hier die Tendenz zur früheren Erkennung der Tumoren (siehe oben, zum Beispiel anlässlich der Vorsorgeuntersuchung) eine Rolle.

D'Angio et al. (1981) berichten in der NWTs - 2 von 57 Kindern mit primären Metastasen oder 11,1 %. Dabei waren 47 pulmonale Metastasen, 6 Lungen- und Lebermetastasen, 1 Lungen- und Skelettmetastasen und 3 mit nur Lebermetastasen. In der Studie war grundsätzlich die Möglichkeit einer Vorbehandlung vorgesehen. Sie sollte individualisiert, das heißt bei Kindern über 2 Jahren in Abhängigkeit vom Stadium bzw. bei besonders großen Tumoren möglich sein. Das hauptsächliche dagegen geäußerte Argument ist immer wieder die mögliche Fehlinterpretation eines röntgonologischen oder sonographischen Wilmstumorverdachts gewesen. In dieser Studie wurden 5 Patienten (3,6 %) gemeldet, bei denen der Wilmstumorverdacht nur präoperativ bzw. bei

Erstmeldung bestanden hatte. Berücksichtigt man ein fälschlicherweise an die Studie gemeldetes Osteosarkom nicht, verbleiben 4 Patienten: davon waren 2 maligne Prozesse (B-Zelltumor und Neuroblastom); von den beiden benignen Prozessen waren ein Kind mit bilateraler konnataler Schwammniere (Tod infolge Niereninsuffizienz nach wenigen Tagen); ferner eine xanthomatöse Pyelonephritis, welche initial pathohistologisch als Wilmstumor klassifiziert worden war.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist die hohe Rate von 5 bzw. 10 % präoperativ falsch eingeschätzter abdomineller Raumforderungen mit Wilmstumorverdacht nicht mehr gerechtfertigt; dies dürfte im Wesentlichen auf die kombinierte Anwendung von i.v. - Urogramm und Sonogramm in der Diagnostik zurückzuführen sein unter Hinzuziehung der Computertomographie in Zweifelsfällen bzw. bei präoperativ zu behandelnden Fällen.

Ehrlich et al. (1979) registrierten bei 5 % der Kinder der NWTs eine präoperative Fehleinschätzung. Lemerle et al. (1976) geben für die SIOP 10 % an. Zur Hälfte waren es in beiden Gruppen benigne Tumoren.

In der Studie wurden 40 von 139 Kindern vorbehandelt, wobei dies in der Regel nur bei Kindern über 2 Jahren und nur ausnahmsweise (n= 7) bei Kindern unter 2 Jahren bei besonders großen Tumoren und nach Rücksprache mit der Studienleitung der Fall war.

Den Wert einer präoperativen Therapie durch Randomisation gegen eine primäre Operation festzulegen (wie nach SIOP 1976 geschehen, bzw. in der NWTs nicht geschehen) erscheint nicht ge-

rechtfertigt; die Therapie sollte individualisiert werden; dieses Vorgehen, wie in der vorliegenden Studie durchgeführt, erscheint nachdem die Zahl von 5 bis 10 % präoperativ falsch eingeschätzter Prozesse nicht mehr haltbar ist, als individualisierter gangbarer und realistischer Weg.

Dies wird deutlich durch die Analyse der Radikalität der Operation bei den primär operierten Kindern: 5,1 % wurden trotz der angebotenen Möglichkeit der Vorbehandlung subtotal oder partiell operiert.

Die Rate der Tumorrupturen war nach Vorbehandlung 2 von 40 (5 %) und ohne Vorbehandlung 5 von 99 Kindern (5,1 %) geringer, da nur selektionierte Fälle vorbehandelt wurden. Jenkin (1976) stellt aus den Daten der SIOP Studie fest, daß nach Vorbehandlung 3 von 73 (4 %) und ohne Vorbehandlung 20 von 64 (31 %) der Tumoren rupturierten.

In der postoperativen Phase geben Sullivan et al. (1973) einen Ileus in 5 von 47 Fällen (10,6% an. In dieser Studie trat ein Ileus 5 mal auf (3,6 %).

Zur Zahl der Rezidiv- und Metastasenoperationen kann noch nicht abschließend Stellung genommen werden, da nach Eingang der Ersterhebungsbögen vorgekommene Metastasenoperationen noch nicht lückenlos dokumentiert sein könnten.

Auch bei der Radiotherapieanalyse wurden die

Beobachtungs- und Protokollpatienten zusammengefaßt, da die beiden Gruppen lediglich im Hinblick auf die Überlebensraten getrennt analysiert werden sollten. Es ergibt sich die bemerkenswerte Zahl, daß 40,3 % aller Wilmstumorpasienten, von den Protokollpatienten sogar 43,7 % keinerlei Radiotherapie erhielten. Die bestrahlten Kinder erhielten als Protokollpatienten eine Herddosis von maximal 36 Gray, jedoch wurden die durchschnittlichen Strahlendosen gegenüber den Richtwerten eher unter- als überschritten. Besonders 10 jüngere Kinder wurden mit 20 bis 25 Gray Herddosis bestrahlt, ohne daß dies (siehe später) sich negativ auf die Prognose ausgewirkt hätte. Wie bei der NWTs-1 (D'Angio et al., 1980) war auch in dieser Studie die durchschnittlich applizierte Dosis 30 Gray.

Die angegebenen Komplikationen der Radiotherapie beziehen sich auf bekannte Nebenwirkungen, sie dürften in der angegebenen Häufigkeit (z.B. Radiodermatitis, Leukopenie, Appetitlosigkeit, etc.) nicht als vollständig gelten.

Gleiches gilt für die Nebenwirkungen der zytostatischen Behandlung; jedoch wurde bei beiden Therapieverfahren eine bisher unbekannte Nebenwirkung nicht gesehen. Es wurden 56 Kinder (40,3%) nicht bestrahlt. In der NWTs - 1 wurden 83 Kinder (24,9 %) und in der NWTs - 2 188 Kinder (36,7 %) nicht bestrahlt (D'Angio et al., 1976; D'Angio et al., 1981).

War eine Vorbehandlung durchgeführt worden, so betrug die Zeit zwischen Therapiebeginn und Operation in der Regel nicht mehr als drei bzw.

bis maximal 4 Wochen und wurde nur ausnahmsweise überschritten, ohne daß den Kindern prognostisch hierdurch jedoch ein erkennbarer Nachteil entstanden wäre. Werden unter der Vorbehandlung Tumorregressionen festgestellt, so dürfte es keinen Unterschied machen, ob der Zeitpunkt der Operation 3 oder 4 - 5 Wochen nach Chemotherapiebeginn und Radiotherapie präoperativ durchgeführt wird. Andererseits war der Beginn der Radiotherapie bei 12 Kindern postoperativ um mehr als 4 Wochen hinausgeschoben worden, was nach den Ergebnissen der NWTs einen negativen prognostischen Einfluß hat. D'Angio et al. (1980) stellten fest, daß die Rezidivrate besonders hoch war, wenn die Radiotherapie erst 10 oder mehr Tage nach Operation begonnen hatte.

Bei der Analyse des Allgemeinzustandes der Patienten wurde in Anlehnung an andere Tumordokumentationen ein allgemeiner Karnofsky - Index erhoben. Es ergab sich, in Übereinstimmung mit anderen Autoren (z.B. Green et al., 1978), daß die Mehrzahl der Wilmstumorkinder initial durch eine abdominale Schwellung und weniger durch Beschwerden auffielen. Ein normaler Allgemeinzustand war in etwa der Hälfte der Fälle zu finden, während ein weiteres Drittel der Patienten nur gering beeinträchtigt war. Stark beeinträchtigt war lediglich ein Zehntel der Patienten; Pflegebedürftigkeit und schwerste Erkrankung gehören initial zu den Ausnahmen. In analoger Weise wurde ein Tumorstatus am Ende der Radiotherapie bzw. bei erster Entlassung aus stationärer Behandlung erhoben. Die ganz über-

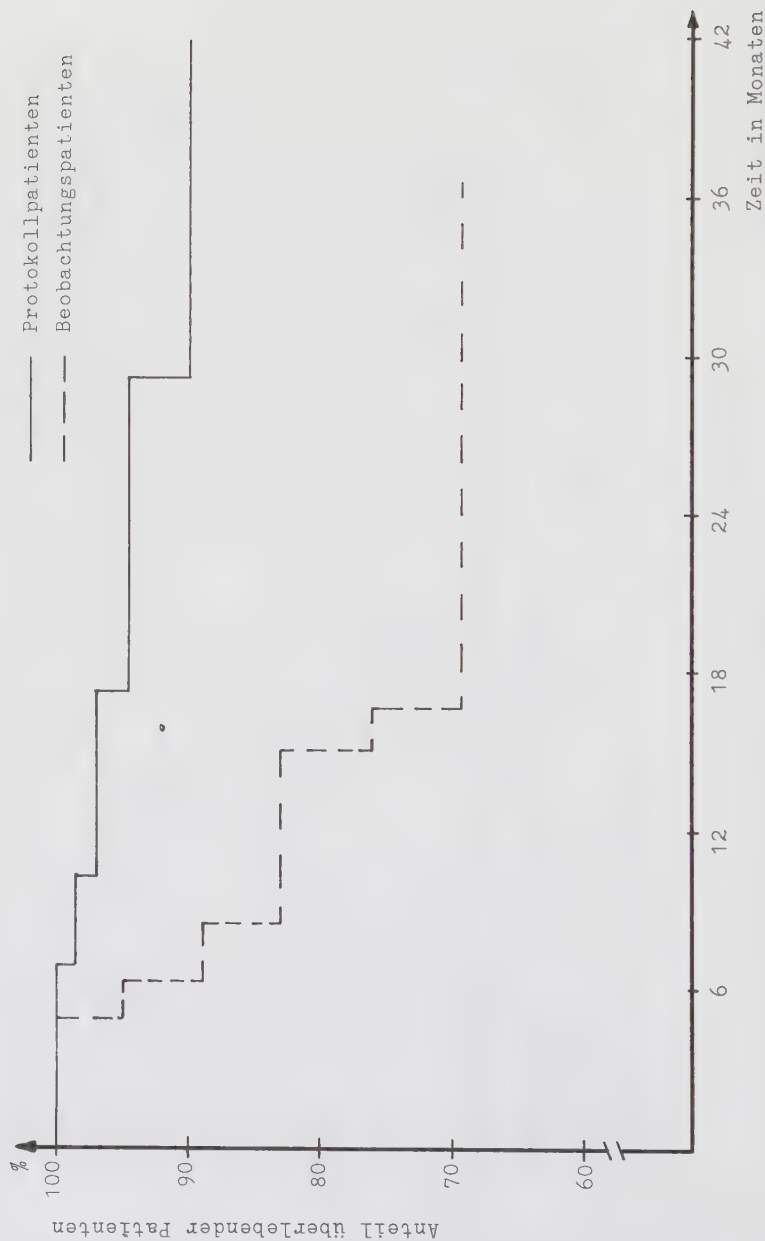
GRUPPE PP im Stadium I und II (n= 75; Abb. 6)

Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten	96,7 %	(+ 2,3%)
nach 17 Monaten	94,2 %	(+ 3,2%)
nach 24 Monaten	94,2 %	(+ 3,2%)
nach 29 Monaten	90,0 %	(+ 5,4%)
Mittlere Überlebenszeit: 39,7 Monaten		

Die GRUPPE DER BP in den Stadien I und II (n= 19; Abb. 6)

Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten	82,9 %	(+ 9,0%)
nach 17 Monaten	69,1 %	(+ 11,7%)
Mittlere Überlebenszeit: 28,6 Monate		

ABBILDUNG 6: Vergleich der Protokollpatienten (n= 75) mit den Beobachtungs-
patienten (n= 19) in den Stadien I und II



wiegende Zahl der Kinder war zu diesem Zeitpunkt ohne ein Resttumor und nur in 6 Fällen bestand der Verdacht auf Rezidivtumor bzw. Resttumor oder Restmetastase. In 6 Fällen war dies als gesichert anzunehmen.

Diese Angaben können nicht weiter analysiert werden, da zum einen eine vergleichende Untersuchung aus der Literatur fehlt, zum anderen über die nach der Entlassung geplanten therapeutischen Maßnahmen nichts gesagt werden kann.

In der Studie wurden 4 Patienten dokumentiert, welche bei Diagnosestellung älter als 16 Jahre waren. Dabei handelt es sich den Stadien nach weder um besonders ausgedehnte Erkrankungen noch lag ein bilateraler Tumor vor. Die Patienten waren zwischen 17 und 28 Jahre alt. Zwei der Patienten befinden sich in Vollremission, der Krankheitsverlauf der Schwangeren war durch die besonderen Rücksichtsmaßnahmen aufgrund der Gravidität als besonders bzw. atypisch zu bezeichnen. Ein weiterer Patient mit initialem Stadium IIa entwickelte unter der Therapie Lungen- und Skelettmetastasen. Nach den vorliegenden Daten bei Patienten mit Wilms-tumoren über 16 Jahren kann derzeit noch nicht gesagt werden, inwieweit sich der Krankheitsverlauf gegenüber Patienten diesseits dieser Altersgrenze in Verlauf und Prognose unterscheiden. Jedoch ist aufgrund der Literaturangaben an anderer Stelle anzunehmen, daß erwachsene Patienten mit Wilms-tumoren einen durchschnittlich ungünstigeren Verlauf nehmen als Kinder, obwohl vergleichbare Behandlungsprotokolle inzwischen in der Mehr-

zahl der erwachsenen Wilmstumorfälle angewendet werden.

Die Eltern zweier Kinder lehnten Teile der Behandlung bei ihren Kindern ab. Eine weitere Auswertung dieser beiden Fälle, ist wegen der kurzen Nachbeobachtungszeit noch nicht möglich; interessant jedenfalls ist, daß eine partielle Radiotherapiedosis oder eine bestimmte Zeit einer cytostatischen Behandlung hier abgelehnt wurde.

Insgesamt wurden in dem hier für die Wilmstumorstudie dokumentierten Zeitraum in der Bundesrepublik 235 Patienten an das Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation in Mainz gemeldet, die, da eine Revisiion der Diagnosen nicht bekanntgegeben wurde, mit der der Zahl von 167 Patienten die in die hier laufende Studie aufgenommen wurden, unmittelbar vergleichbar sind. Es sind somit 71,1 %.

Damit kann gesagt werden, daß der überwiegende Teil der Wilmstumorphatienten dieses Landes in die hier vorgelegte Studie aufgenommen wurde. Die genaue Zahl derjenigen Patienten, die möglicherweise nach anderen Therapieprotokollen behandelt wurden, bzw. derjenigen Patienten, die lediglich einer Dokumentation vorenthalten wurden, kann nicht angegeben werden.

Aus anderen umfangreichen Wilmstumorstudien ist nicht genau bekannt, wieviele Patienten eines Landes jeweils in die dort durchgeführten Studien eingegangen sind. Aufgrund der mutmaßlichen und konstant anzusehenden Inzidenz von Wilmstumorerkrankungen, und da die absolute Zahl der Studienpatienten bekannt ist, kann davon

ausgegangen werden, daß in die hier vorgelegte Studie eine höhere Rate von Wilmstumorpatienten eines Landes aufgenommen wurde, wie das für die NWTs der Vereinigten Staaten gilt. Wolff (1975) gibt die jährlichen Neuerkrankungen an Wilmstumoren in den USA mit 500 an. Zwischen Oktober 1969 und Juni 1973 wurden in der NWTs 510 Patienten registriert, dies sind weniger als ein Viertel aller zu vermutenden Wilmstumor - Neuerkrankungen. Von den 510 Patienten der NWTs - 1 wurden 60 % (303) in die randomisierte Studie aufgenommen.

Was die Rezidive und metastatischen Verläufe angeht, so kam dies in 9 Fälle bei den Protokollpatienten vor. Bei den 36 Beobachtungspatienten traten Lokalrezidive bzw. Fernmetastasierung in 4 Fällen auf. Insgesamt also 13 Lokalrezidive bzw. Fernmetastasen bei 139 Patienten (9,4 %). Nicht eingerechnet wurden hier die Patienten mit primären Metastasen, von denen 6 verstarben.

Bei dem Krankengut von Bond (1975) entwickelten sich bei 22 von 66 Kindern Metastasen (33,3 %). Breslow et al. (1978) fanden bei 429 Kindern aus der NWTs - Studie 113 Rezidive (26,3 %). Es waren 42 Abdominalrezidive, 92 hatten pulmonale Metastasen, sechs Hirnmetastasen, 13 Skelettmetastasen und sieben hatten andersortige Metastasen.

Insbesondere das Problem der Lokalrezidive (3 Fälle) muß zukünftig vor dem Hintergrund des lokalen Bestrahlungsfeldes diskutiert werden, bzw. muß neu überdacht werden, wenn es sich um Patienten handelt, welche keine lokale Radiother-

rapie postoperativ erhielten. Im letzteren Falle müßte davon ausgegangen werden, daß die Information des Operateurs, daß eine absolut radikale Operation vollzogen worden sei, eben nicht in jedem einzelnen Falle mit absoluter Sicherheit zutrifft. Bei den 11 Patienten mit den Fernmetastasen ist zu überdenken, inwieweit eine Intensivierung der cytostatischen Behandlung diese Zahl möglicherweise zu verringern vermag. Jedoch ist es bei den Metastasierungsfällen erwähnenswert, daß häufiger kombinierte und zum Teil atypische Metastasierungsorte vorkamen: zum Beispiel kombiniert in Leber und Becken, in Gehirn und Lunge, in Lunge und Leber und andere. Lediglich in sechs Fällen traten isolierte Metastasen in der Lunge auf, bzw. einmal in der Leber. Rezidive bzw. Metastasen kamen nach Ablauf von mehr als 24 Monaten nicht vor, sodaß aufgrund dieser Studie unverändert davon ausgegangen werden kann, daß das rezidivfreie Erreichen der 2-Jahresgrenze einer Dauerheilung praktisch gleich kommt. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß noch nicht alle Patienten die 2 Jahresgrenze in jedem Falle überschritten haben. Cassidy et al. (1973) geben an, daß 94 % aller Rezidive bei ihrem Patientengut innerhalb von 24 Monaten aufgetreten sind. Everson et al. (1975) weisen aber daraufhin, daß Rezidive und Todesfälle auch nach 24 Monaten auftreten können.

Bei zehn Patienten konnte der zeitliche Abstand zwischen Rezidiveintritt und tödlichem Ausgang des Leidens analysiert werden. Dies vollzog sich in jedem Falle innerhalb weniger als 12 Monaten.

Die Prognose nach dem Auftreten von Metastasen unter der Therapie oder kurze Zeit nach Ende der Therapie muß also als extrem ungünstig angesehen werden. Dies stellte auch Jenkin (1976) fest.

Als sehr ungewöhnlich wird ein bilaterales Rezidiv im Bereich beider Parotiden anzusehen sein, das bei initialem Stadium III bei einem 9 Jahre alten Mädchen auftrat. Ein ähnlicher Krankheitsverlauf ist in der bisherigen Literatur nicht dokumentiert und gibt zu der Überlegung anlaß, ob zusätzlich zu den bisher bekannten Verlaufsformen der Wilmstumoren unabhängig vom histologischen Präsentationstyp möglicherweise noch weitere Entitäten vorkommen, welche durch besondere Verlaufs- und Metastasierungsformen gekennzeichnet sind, und zwar über die bisher bekannten Formen der Leber- bzw. Lungen- bzw. Skelett- bzw. ZNS -Metastasierung hinaus.

Die Ergebnisse der Wilmstumorstudie, welche hier zu analysieren steht, befassen sich im wichtigsten Teil der Arbeit mit den Überlebensdaten bzw. der Wahrscheinlichkeit einer Heilung. Um diese zu charakterisieren, wurden Life -Table - Analysen erstellt, die nach dem Kaplan - Meier - Verfahren berechnet wurden.

Die Gesamtgruppe der Wilmstumorpatienten, gebildet aus Protokoll- und Beobachtungspatienten (n=139) ergibt eine Überlebenswahrscheinlichkeit für die Gesamtgruppe nach 12 Monaten von 91 %. Bei der NWTS - 2 betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit 95 % und bei der SIOP I + II 75%.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten ist geringer, liegt aber dennoch bei 82,6 %. Be-

rücksichtigt man, daß das Krankengut einmal unausgewählt ist und zum anderen eine Rezidiv-erwartung nach mehr als 24 Monaten nahe 0 % liegt, so kommt dies einer erstaunlich günstigen Dauerheilungsrate gleich. Die Gesamtgruppe erlaubt jedoch keine weitere Analysen bezüglich der Heilungswahrscheinlichkeit für den einzelnen Patienten. Diese kann näher charakterisiert werden durch Aufteilung in die verschiedenen Stadien. Wie schon die NWTs und SIOP Studien zeigen, überwiegen die Patienten der Stadien I und II.

Die folgende Tabelle zeigt einen Vergleich zwischen einer Sammelstatistik von Green et al. (1978) aus 10 Publikationen, der NWTs - 2 nach 2 Jahren und den Ergebnissen dieser Studie nach 17 Monaten bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit.

Tabelle 32: Überlebenswahrscheinlichkeit

Stadium	Green	NWTs-2	GPO
I	85 %	95 %	92 %
II	72 %	90 %	86 %
III	43 %	84 %	88 %
IV	32 %	54 %	58 %

Für die zusammengefaßten Beobachtungs- und Protokollpatienten ergibt sich im Stadium I eine Überlebenswahrscheinlichkeit von deutlich mehr als 90 %. Nach 17 Monaten ist diese Rate noch immer über 90 % und wird lediglich geschmälert durch Patienten mit unerwarteten Krankheitsverlauf, hier vor allem von abdominalen Lokalrezi-

diven. Diese sind in erster Linie nicht der Therapie anzulasten, sondern eher einer makroskopisch nicht möglich gewesenen Fehleinschätzung des Lokalbefundes (vermutlich nicht Stadium I!).

Im Stadium II ist die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten ebenfalls über 90 % und pendelt sich nach 24 Monaten auf 86 %, nach rund 2 1/2 Jahren auf 80 % ein. Auch dies entspricht einer über die initiale Erwartung hinausgehenden Heilungsrate, wenn bei der gegenwärtigen Berechnung auch noch die Standardabweichung von $\pm 7,5\%$ selbstverständlich berücksichtigt werden muß.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patienten der Stadien III und IV sind bislang nur zu einem Zeitpunkt von 1 1/2 Jahren nach Diagnosestellung zu ermitteln möglich. Dabei findet sich im Stadium III eine ähnlich hohe Überlebenswahrscheinlichkeit wie im Stadium II, das Stadium IV fällt zwar mit 57,8 % nach 17 Monaten Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich ab, ist aber angesichts der Tatsache, daß es sich hier um primär metastatische Prozesse handelte, dennoch erstaunlich gut. Zum Stadium IV liegen ähnliche Analysen bislang kaum vor.

Über die eigentliche Aussage der Studie bezüglich der Heilungswahrscheinlichkeit wurde eine separate Analyse der Protokollpatienten erstellt. Hier zeigt sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 94 % mit nur geringer Standardabweichung nach 12 Monaten und eine solche von 86,6 % nach 24 Monaten. Diese Ergebnisse sind erstaunlich gut, wenn man bedenkt, daß es

sich bei einem Großteil der beteiligten Kliniken nicht um ausgesprochen spezialisierte pädiatrisch onkologische Zentren gehandelt hat. Es ist danach nicht anzunehmen, daß bei einer Organisation der Studie wie in den vergangenen Jahren durchgeführt, die Ergebnisse an Kliniken mit weniger häufig vorkommenden Wilmstumoren ungünstiger sind als an sogenannten ausgesprochen spezialisierten Zentren.

Lemerle et al. (1976b) stellten auch keinen Unterschied fest, wie dies Griffel (1977) behauptete.

Beim Vergleich der Gruppe der Beobachtungspatienten, separat analysiert für alle Stadien, findet sich ein ungünstigeres Ergebnis als bei den Protokollpatienten, welches jedoch dadurch relativiert werden muß, daß in die Gruppe der Beobachtungspatienten nicht nur etwa biopsierte und damit prognostisch wahrscheinlich ungünstigere Patienten Eingang gefunden haben, sondern auch solche, welche als übertherapiert gelten müssen.

Die Analyse der Protokollpatienten, aufgegliedert nach Stadien, ergibt eine kaum mehr verbesserungsfähige Überlebenswahrscheinlichkeit von 95 % bzw. 97 % nach 12 Monaten, im Stadium II bei 97 % auch nach 17 Monaten und nur geringfügig ungünstiger nach 17 Monaten im Stadium I (89,3 %), wobei letztere Daten dadurch zustande kommen, daß Lokalrezidive in einem vermutlich fehleingeschätzten Stadium I vorkamen.

Das zukünftige Augenmerk wird sich daher mehr auf die Stadien III und IV konzentrieren müssen,

jedoch sind auch hier die Ergebnisse mit 72,4 % (Stadium III) und 71,4 % Stadium IV, bei allerdings nur 11 Patienten und einer Standardabweichung von $\pm 17,1$ % noch nicht endgültig. Es zeigt sich andererseits, daß die relativ geringen Fallzahlen es nicht erlauben werden, hier Erkenntnisse über modifizierte Therapie bzw. randomisierte Vorgehensweisen innerhalb weniger (zum Beispiel 2 - 3) Jahren zu erzielen.

Ähnliches gilt für die separate Analyse der Protokollpatienten, abgestuft nach Vorliegen des histologischen Befundes (je nachdem, ob eine sogenannte günstige oder eine sogenannte ungünstige Histologie vorlag). Es lassen sich mit den vorliegenden Patienten noch keine definitiven Schlüsse diesbezüglich ziehen, ob eine ungünstige Histologie langfristig tatsächlich mit einer wesentlich schlechteren Heilungswahrscheinlichkeit einhergeht oder nicht. Nach 2 Jahren ist jedenfalls trotz ungünstiger Histologie für die diesbezügliche Gesamtgruppe der Protokollpatienten die Überlebenswahrscheinlichkeit immer noch 80,8 %, während sie für die Gesamtgruppe der Protokollpatienten mit einer günstigen Histologie nach dieser Zeit in der Größenordnung von 90 % liegt.

Die schlüssige Untersuchung, ob in den Stadien III und IV eine Vorbehandlung sich ungünstig auf die Überlebenswahrscheinlichkeit auswirkt oder eine positive Wirkung hat, ist an Hand der analysierten Fallzahlen ebenfalls nicht möglich, da sowohl die Gruppe der Patienten im Stadium III und IV ohne, als auch die mit Vorbehandlung

vergleichbare Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 24 und 36 Monaten aufweisen. Jedoch war die Empfehlung der Vorbehandlung ja nicht vorbehaltlos, sondern sie geschieht vor allem auch im Hinblick auf die Möglichkeit und Wahrscheinlichkeit einer verringerten Spätmorbidität (zB eines in folge der Vorbehandlung später geringer gehaltenen Strahlenfeldes). Jereb et al. (1976) vorbehandelten 5 % der Fälle, nämlich dann, wenn es sich um initial große Tumoren handelte.

Die Kinder aller Stadien in der Gruppe der Protokollpatienten unter 2 Jahren zeigen in dieser Studie ebenfalls, daß hier bereits maximal mögliche Behandlungsergebnisse erzielt wurden. Es finden sich 97,1 % Überlebende nach 3 Monaten. Bei den Kindern über 2 Jahren ist entsprechend diese Rate als ungünstiger anzusehen, nach 24 Monaten und alle Stadien zusammengefaßt liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei knapp 80 %.

D'Angio et al. (1980) berichten, daß Kinder unter 2 Jahren in der NWTS - 1 eine 2-Jahres Überlebensrate von 90 % haben, Kinder über 2 Jahren eine solche von 77 %.

Eine Studie wie die hier analysierte zielt in therapeutischer Hinsicht im wesentlichen auf zwei Dinge: erstens gilt es die erreichbaren Überlebensraten zu analysieren und darzustellen vor dem Hintergrund der durchgeführten Therapie und deren Praktikabilität, zum anderen gilt es im Hinblick auf die zukünftigen Therapiekonzeptionen die Todesfälle zu analysieren und die Erfahrungen aus diesen Krankheitsverläufen in

zukünftige Therapieplanungen einfließen zu lassen.

Von den Patienten, welche im obigen als Beobachtungs- und Protokollpatienten genannt wurden, sind zum Zeitpunkt der Analyse 19 Patienten verstorben, und zwar 9 sogenannte Beobachtungspatienten und 10 Protokollpatienten.

Bei den 9 Beobachtungspatienten mit tödlichem Krankheitsverlauf handelte es sich einmal um das Kind mit einem Apert - Syndrom (Akrocephalosyndaktylie), bei dem durch die Behandelnden vor Ort eine Indikation zur Bestrahlung mit nur 12 Gray gestellt worden war. Diese Indikation kann nur in Kenntnis der besonderen Krankheitssituation des Kindes gestellt werden. Jedoch ist aus dieser reduzierten Strahlendosis der ungünstige Krankheitsverlauf durchaus verständlich, obwohl kein Lokalrezidiv auftrat. Es muß ferner berücksichtigt werden, daß die Durchführung der zytostatischen Behandlung aufgrund des wegen seiner syndromhaften Erkrankung in einem reduzierten Allgemeinzustand befindlichen Kindes ebenfalls nur mit einiger Zurückhaltung möglich gewesen ist.

Die zweite Patientin fällt ebenfalls aus dem Rahmen der Protokollpatienten, und zwar aufgrund ihres Alters. Ferner wurde der Tumor ja in der Schwangerschaft festgestellt und von daher war die Therapie nur mit Abstrichen möglich. Zudem handelt es sich um eine Patientin höheren Alters und erfahrungsgemäß haben diese Patienten in der Wilmstumorthérapie der Literatur nach eine ungünstigere Prognose.

Der dritte Patient zeigte eine ungewöhnlich

frühe Metastasierung, und zwar nach einem Monat. Der Tumor war initial lokal erheblich verwachsen und die Entfernung nur partiell möglich. Nach den bisher bekannten optimalen Strategien für eine Wilmstumorthherapie kann aufgrund der besonderen Tumorbedingungen daher die Durchführung der Therapie als nicht optimal angesehen werden, was wie gesagt mit den Besonderheiten des Tumors zusammenhängt.

Der vierte Patient zeigte ebenfalls eine sehr frühe Metastasierung und, obwohl ein Standardtyp des Wilmstumors vorlag, eine Resistenz der Lungenmetastasen gegenüber der Therapie.

Bei dem fünften und achten Patienten lagen ungewöhnliche Metastasierungsformen vor, obwohl es sich nicht um einen Klarzelltyp oder einen Rhabdoidtumor handelte: ZNS - Metastasen und Skelettmetastasen, bzw. beides. Nach den Erfahrungen in der bisherigen Wilmstumorthherapie sind diese beiden Metastasierungsorte für ungewöhnlich ungünstige Krankheitsverläufe bekannt und dokumentiert. Eine entsprechend günstige Therapieform für diese Verläufe ist bislang noch nicht gefunden.

Ein weiterer Patient wurde aufgrund seines desolaten Allgemeinzustandes von der Therapie abgesetzt. Auch dieser Patient hätte von einer aggressiveren oder anderen Therapie nicht profitieren können, der ungünstige Verlauf lag im Krankheitsbild per se begründet.

Ein weiterer Patient, ein zwei Monate alter Säugling, zeigte einen ungewöhnlich aggressiven Krankheitsverlauf bei Klarzelltyp im Säuglingsalter. Eine Therapie wie durchgeführt resul-

tierte nicht in einer positiven Tumorantwort. Der neunte Beobachtungspatient schließlich wird hier nur der Vollständigkeit halber mit erwähnt, da es sich nicht um einen Wilmstumor, sondern um ein fibrosarkomatoides Adenokarzinom der Niere gehandelt hat. Todesursache war schließlich ein tumorunabhängiges Leiden (Morbus Crohn).

Die Analyse der Todesfälle bei Beobachtungspatienten ergibt also mit einer Ausnahme (Patient 4, mit frühen Metastasen bei Standardtyp) Todesursachen, die sich in der bisherigen Literatur als ungewöhnlich resistent gegenüber einer Therapie und aggressiv gegenüber den Patienten gezeigt haben. Die Analyse der Patienten gibt nicht Anlaß zu einer allgemeinen Forcierung der therapeutischen Maßnahmen, sondern diese müßte nach Vorliegen patientenindividualisierter Daten auf jeweils die spezifischen Probleme des einzelnen Kindes abgestimmt sein.

Von den 103 Protokollpatienten waren bis zum 30. September 1983 10 verstorben. Auch sie und besonders sie sollen hier im Einzelnen diskutiert werden.

Ein Patient mit Stadium III Tumor wurde zwar präoperativ behandelt, jedoch war der Tumor dennoch und trotz nur 310 ml, nur zum Teil resezierbar. Die neun Monate nach Operation aufgetretenen Metastasen müssen mit einiger Wahrscheinlichkeit im Zusammenhang mit der nur partiellen Resektion gesehen werden.

Die Patienten 2 und 3 hatten beide sarkomatöse Typen der Wilmstumoren, der eine entwickelte ZNS-, der andere diffuse Abdominalmetastasen.

Für diese sarkomatösen Typen gilt wie für seltene andere Varianten der Wilmstumoren auch, daß derzeit ein optimales therapeutisches Vorgehen noch nicht gefunden ist. Dies bleibt weiteren Therapiestudien vorbehalten.

Zwei weitere Patienten, einer davon ohne histologische Subklassifikation des Tumors, hatten Rezidive initialer pulmonaler Metastasen.

Zwei andere Patienten, Stadium I bzw. IIa, entwickelten Lokalrezidive, sodaß von einer nicht gänzlich zutreffenden Klassifizierung des initialen Tumorstadiums auszugehen ist.

Ein weiterer Patient hatte einen diffus anaplastischen Tumor, der zudem nur teilreseziert wurde.

Der 9. Patient schließlich ist ein Knabe der mit Stadium III im Alter von 10 Monaten erkrankte und einen Standardtyp aufwies. Nach zunächst regulärem Verlauf entwickelte sich ein Budd - Chiari ähnliches Syndrom, welches gelegentlich unter kombinierter zytostatischer Behandlung von Wilmstumoren mit Radiotherapie beobachtet worden ist. Dieser Patient ist an den Folgen des Herzkreislaufversagens mit Lungenödem nach Entwicklung von Asciteshyperproteinämie und erheblicher Hepatotoxizität verstorben.

Drei der insgesamt vier Patienten hatten ein Lokalrezidiv ohne Primärbehandlung mit Radiotherapie, zwei davon im Stadium I und einer davon im Stadium IIa.

Die moderne Wilmstumorbehandlung hat in den letzten 15 - 20 Jahren eine faszinierende Entwicklung durchgemacht. Es wurden Zytostatika gefunden, welche insbesondere bei den Nephro-

blastomen von einer außerordentlich hohen Wirksamkeit sind. Dadurch konnte im Zusammenhang mit einer optimierten Operation und verbesserten radiotherapeutischen Verfahren die Prognose der Wilmstumoren wesentlich verbessert werden. Die in dieser Arbeit vorgelegten Ergebnisse dürfen als beispielhaft gelten. Dies nicht nur, weil sie außerordentlich günstige Überlebensraten aufweisen, sondern darüber hinaus noch, weil die Studie eine unausgewählte Patientenpopulation hatte. Es zeigt sich, daß in allen Kliniken die an der Studie teilgenommen haben, die Behandlung in einer den Erfordernissen einer modernen Onkologie gerecht werdende Therapie durchgeführt werden konnte. Dies vollzog sich in mehr oder weniger ausgeprägter Konsultation mit der Studienleitung. Es kann ferner als vorbildlich gelten, daß eine so große Zahl von beteiligten Therapeuten ehrenamtlich die Dokumentation für die hier durchgeführte Studie realisiert hat.

Das empfohlene Therapieprotokoll wurde in dieser Arbeit unter anderem nicht nach den applizierten Zytostatikadosen analysiert. Dies verbietet sich, da Abweichungen von den Zytostatika in Bezug gesetzt werden müßten zu Einzelheiten des operativen Vorgehens, welche nicht analysiert werden können, ferner zu einer detaillierten Analyse von Strahlenfeld und Strahlendosis und besonderen Umständen der Radiotherapie im Einzelfalle, die ebenfalls durch eine Studie in der hier konzipierten und vorgelegten Weise nicht verwirklicht werden kann.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen einmal

relativ günstige Ergebnisse für den durchschnittlichen Wilmstumorpatienten dieses Landes. Sie zeigen ferner, daß Todesfälle immer noch vorkommen, die aber unter der bisherigen Erwartungsrate liegen. Beleuchtet man die Todesursache näher, so handelt es sich jetzt zum Teil um die bekannten ungünstigen histologischen Formen, ferner um Metastasenrezidive in der Lunge, sowie weitere zum Teil bekannte Besonderheiten, sowie sehr ungünstigen Prognose nach Teilresektion der Tumoren. Dies unterstreicht umsomehr die Notwendigkeit einer prätherapeutischen Behandlung, um die Operationsbedingungen günstiger zu gestalten und eine Radikaloperation umso häufiger zu realisieren.

Sehr zu bedenken geben drei Fälle von tödlichem Krankheitsverlauf bei initial als sehr günstig einzuschätzenden Wilmstumoren, und zwar drei Kinder mit nicht durchgeführter postoperativer Radiotherapie. Hier zeigt sich die noch verbesserungsbedürftige und optimiertere intraoperative Stadienklassifikation. Einer weiteren Analyse bedarf ferner das Vorkommen eines einzigen Todesfalles, und zwar als Folge eines mutmaßlich therapiebedingten syndromhaften Erscheinungsbildes, in dessen Vordergrund eine schwerste Hepatotoxizität stehen dürfte.

Faßt man die Erkenntnisse der Studie zum gegenwärtigen Analysenzeitpunkt zusammen, so ergibt sich eine gute Praktikabilität der Therapie. Eine Intensivierung insbesondere im radiotherapeutisch - zytostatischen Bereich ist für die Mehrzahl der Patienten nicht erforderlich. Es gilt indessen vielmehr, die besonderen Metasta-

sierungsverläufe und die einzelnen histologischen Typen einer wahrscheinlich intensiveren zytostatischen Behandlung, auch in Verbindung mit anderen und weiteren Zytostatika durchzuführen. Unverzichtbar sollte indessen die hier verwirklichte Reduktion der zu bestrahlenden Kinder sein. Hierfür ist aber Vorbedingung, daß das intraoperative Staging weiter optimiert wird.

Die Realisierung einer derart umfassenden Studie über die Therapie eines relativ selten vorkommenden kindlichen Tumors, ist zum Teil bereits den hier erfaßten Studienpatienten zugute gekommen. Es wird dies aber besonders für zukünftige Patienten der Fall sein. Umsomehr ist die interdisziplinäre Kooperation an den einzelnen Behandlungsorten und die überregionale bzw. bundesweite Kooperation der Kinderärzte untereinander hervorzuheben, welche die Arbeit zur Verwirklichung dieser Studie auf sich genommen haben.

LITERATURVERZEICHNIS

- Alzen, G., G. Gutjahr, D. Weitzel: *Klin. Pädiat.* 192 (1980), 117
- Aron, B.S.: *Cancer* 33 (1974), 637
- Beckwith, J.B., N.F. Palmer: *Cancer* 41 (1978), 137
- Bellani, F.F., M. Gasparini, G. Bonnadonna: *Eur. J. Cancer* 11 (1975), 593
- Bolande, R.P., A.J. Brough, R.J. Izant, Jr.: *Pediatrics* 40 (1967), 272
- Bond, J.V.: *Cancer* 36 (1975), 1202
- Breslow, N.E., M.F. Palmer, L.R. Hill et al.: *Cancer* 41 (1978), 1577
- Briner, J., C. Junger, H.J. Plüss: *Vortr. Schweiz. Ges. Kinderheilkunde*, 1979
- Cassady, J.R., M. Tefft, R.M. Filler et al.: *Cancer* 32 (1973), 598
- D'Angio, G.J., A.E. Evans, N. Breslow et al.: *Cancer* 38 (1976), 633
- D'Angio, G.J., A. Meadows, V. Miké et al.: *Cancer* 37 (1976), 1177
- D'Angio, G.J.: *J. Urol.* 122 (1979), 795
- D'Angio, G.J., J.B. Beckwith, N.E. Breslow et al.: *Cancer* 45 (1980), 1971
- D'Angio, G.J., A. Evans, N. Breslow, P.D. Beckwith et al.: *Cancer* 47 (1981), 2302
- Ehrlich, R.M., S.D. Bloomberg, M.T. Gyepes et al.: *J. Urol.* 122 (1979), 790
- Farber, S.: *J. Amer. Med. Ass.* 198 (1966), 826
- Fleming, I.D., W.W. Johnson: *Cancer* 26 (1970), 660

- Gracia, M., C. Douglas, J.V. Schlosser: *Radiology* 80 (1963), 574
- Green, D.M., N. Jaffe: *Cancer Treatm. Rev.* 5 (1978), 143
- Green, D.M., N. Jaffe: *Cancer* 44 (1979), 52
- Griffel, M.: *Cancer* 40 (1977), 3140
- Gross, R.E., E.B.D. Neuhauser: *Pediatrics* 6 (1950), 843
- Gutjahr, P., I. Greinacher, H. Jung, H. Hütteroth: *akutelle urol.* 7 (1976), 29
- Gutjahr, P.: Protokoll zur Therapie der Wilms Tumoren, ein Plan der GPO e.V., 1980
- Gutjahr, P.: Literaturübersicht zum Wilms tumor, 1981
- Gutjahr, P.: *Klin. Pädiatrie* 193 (1981), 213 - 224
- Hölzel, D.: entwickelte das System MINDIUS, München
- Jenkin, R.D.T.: *Pediat. Clin. N. Amer.* 23 (1976), 147 - 160
- Jereb, B., B. Sandstedt: *Cancer* 31 (1973), 1473
- Jereb, B., B. Sandstedt, L. Ahström et al.: *Acta paediatr. scand.* 62 (1973), 577
- Kafka, V., J. Koutecky, E. Kolihova et al.: *Z. Kinderchir.* 6 (Suppl.) (1969), 177
- Klapproth, H.J.: *J. Urol.* 81 (1959), 633
- Ladd, W.E.: *Ann. Surg.* 108 (1938), 885
- Lawler, W., H.B. Marsden, M.K. Palmer: *Cancer* 36 (1975), 122
- Lemerle, J., M.F. Tournade, R. Gerad-Marchant et al.: *Cancer* 37 (1976), 2557
- Lemerle, J., P.A. Voute, M.F. Tournade et al.: *Cancer* 38 (1976), 647

- Margolis, L.W., W.B. Smith, W.M. Wara et al.: Cancer 32 (1973), 618
- Michaelis, J., P. Kaatsch, K.H. Schickeltanz: Verh. Dtsch. Krebs. Ges. 4 (1983), 183
- Miller, R.W., J.F. Fraumeni, Jr., M.D. Manning: N. Engl. J. Med. 270 (1964), 922
- Mohr, R.R., G.P. Murphy: N.Y. State J. Med. 74 (1974), 660
- Palecek, L., M. Hladik, V. Stasek et al.: Strahlentherapie 126 (1965), 192
- Palmer, N.F., W.W. Sutow, J.B. Beckwith et al.: Vortr. XI. SIOP-Tagg., Lissabon, 1979
- Pearson, D., W.B. Duncan, R.C.S. Pointon: Brit. J. Radiol. 37 (1964), 154
- Pendergrass, T.W.: Cancer 37 (1976), 403
- Rusche, C.: J. Urol. 65 (1951), 950
- Schneider, B., R.H. Sagerman, J.A. Wolff et al.: Amer. J. Roentgenol. 108 (1970), 92
- Schmidt, D., D. Harms: Klin. Pädiat. 195 (1983), 214
- Sullivan, M.P., D.H. Hussey, A.G. Ayala: In: Sutow, W.W., T.J. Vietti, D.J. Fernbach (Hrsg.): Clinical pediatric oncology; S. 359-383, Mosby, St. Louis, 1973
- Stender, H., G. Berndt: Röntgenbl. 21 (1968), 69
- Sutow, W.W., W.G. Thurman, J. Windmiller: Pediatrics 32 (1963), 880
- Sutow, W.W., E.A. Gehan, R.M. Heyn et al.: Pediatrics 45 (1970), 800

- Sutow, W.W., D.H. Hussey, A.G. Ayala et al.: Wilms'tumor; In: Sutow, W.W., T. J. Vietti, D.J. Fernbach (Hrsg.): *Clinical pediatric oncology*; S. 538-568; Mosby, St. Louis, 1977
- Tan, C., G. Rosen, F. Ghavimi et al.: *Cancer Chemother. Rep.* 6 (1975), 259
- Wedemeyer, P.P., J.G. White, M. E. Nesbit et al.: *Pediatrics* 41 (1963), 466
- Weisel, W., M.B. Dockerty, J.T. Priestley: *J. Urol.* 50 (1943), 399
- Wolff, J. A.: *Cancer* 35 (1975), 901
- Young, J.L., R.W. Miller: *J. Pediat.* 86 (1975), 254

MALIGNOME IM KINDESALTER **KOOPERATIVE DOKUMENTATION**

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie – GPO
 Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -Behandlung – DAL
 Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation Mainz – IMSD

Bitte senden Sie die weißen Bögen an:

Institut für Medizinische Statistik
 und Dokumentation der Universität
 Projektgruppe Pädiatrische Onkologie
 Langenbeckstraße 1
 6500 Mainz
 Telefon 0 61 31 / 17 31 13

Meldebogen für neu aufgenommene Patienten

Adresse der Klinik (Stempel):

Adressette (fakultativ)

Telefon:

Aufnahme-Nr. der Klinik

Postleitzahl des
Wohnortes

Geschlecht
(männl.: 1
weibl.: 2)

T T M M J J
Geb.-Datum

Nachname (Geburtsname)

Diagnose:

Diagnosedatum (nur, falls Diagnose bereits definitiv gestellt):

T T M M J J

Die Aufnahme in die entsprechende Therapiestudie der GPO bzw. der DAL

☐ ist nicht vorgesehen ☐ ist vorgesehen, Name der Studie:

Das schriftliche Einverständnis der Sorgeberechtigten zur maschinellen Verarbeitung der Patienten-Daten

☐ liegt vor ☐ wurde verweigert ☐ konnte noch nicht eingeholt werden

Name des dokument. Arztes
(Stempel)

Datum

Unterschrift

MALIGNOME IM KINDESALTER **KOOPERATIVE DOKUMENTATION**

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie – GPO
 Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -Behandlung – DAL
 Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation Mainz – IMSD

Institut für Medizinische Statistik
 und Dokumentation der Universität
 Projektgruppe Pädiatrische Onkologie
 Langenbeckstr. 1
 6500 Mainz
 Telefon 0 61 31/17 31 13

Wilmstumor -Ersterhebung

Klinik-Nr.:

Aufnahme-Nr. der Klinik (1. Aufnahme):

Identifikations-Zahl:

♂:1 (Geb.-Datum)

♀:2

Adressette (fakultativ)

Nationalität:

ANAMNESTISCHE ANGABEN

1. ANLASS DER ERFASSUNG

☐ Arztbesuch wegen Beschwerden

☐ Vorsorgeuntersuchung (U)

Sonstiges:

2. ART DER ERSTSYPHOMATIK

☐ Tumorschwellung

☐ Hämaturie

☐ Obstipation

☐ Durchfall

☐ Harnwegsinfekt

☐ Atemnot

☐ Gewichtsabnahme, -stillstand

Sonstiges:

3. WANN WURDE DAS ERSTE SYMPTOM

(z.B. von den Eltern) BEOBACHTET ? :

(TT/MM/JJ)

oder vor⁺⁾..... Wochen, oder vor⁺⁾..... Monaten, oder vor⁺⁾..... Jahren

4. ERSTER ARZTKONTAKT WEGEN ERSTSYPHOMATIK:

(TT/MM/JJ)

oder vor⁺⁾..... Wochen, oder vor⁺⁾..... Monaten, oder vor⁺⁾..... Jahren

5. ZWEITTUMOR ?

1 ☐ Nein

2 ☐ Ja

3 ☐ Nicht entscheidbar

6. KÖRPERGRÖSSE:

cm

GEWICHT:

kg

^{+) bezogen auf die stationäre Aufnahme (Punkt 9)}

ANAMNESTISCHE ANGABEN (Fortsetzung)

7. ASSOZIIERTE FEHLBILDUNGEN

☐ keine

☐ Aniridie

☐ Urogenitale Fehlbildungen (Hypospadie u.a.)

☐ Hemihypertrophie

☐ Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom (EMG)

Sonstiges:

8. Wurde bereits in AUSWÄRTIGER KLINIK eine hier nicht dokumentierte Therapie eingeleitet?

☐ Nein

☐ Ja

9. DATUM DER STATIONÄREN AUFNAHME
die zur Diagnose führte:

--	--	--	--	--	--

(TT/MM/JJ)

DIAGNOSTIK

10. PRÄTHERAPEUTISCHE DIAGNOSTISCHE VERFAHREN

	unauf- fällig	patho- logisch	nicht eindeutig	nicht durchgeführt
Rö-Thoraxübersicht	☐	☐	☐	☐
i.v. Urographie	☐	☐	☐	☐
Cavographie	☐	☐	☐	☐
CT-Abdomen	☐	☐	☐	☐
Ultraschall-Untersuchung	☐	☐	☐	☐
Urinzytologie	☐	☐	☐	☐
Sonst.:	☐	☐	☐	
.....	☐	☐	☐	

11. LOKALISATION DES PRIMÄRTUMORS
☐ renal rechts

☐ renal beidseitig

☐ renal links

☐ extrarenal

12. TUMORVOLUMEN

Sonographische Bestimmung:
(Länge x Breite x Tiefe x 0,52)

--	--	--	--	--

ml

Chirurgische Bestimmung:
(Tumor in Meßbecher mit Kochsalzlösung)

--	--	--	--	--

ml

13. BEFALL VON NACHBARORGANEN

	Ja	Nein	Fraglich
Vena cava inferior	☐	☐	☐
Aorta	☐	☐	☐
Vena portae	☐	☐	☐
Leber	☐	☐	☐
Pankreas	☐	☐	☐
Sonstige:	☐	☐	☐
.....	☐	☐	☐

DIAGNOSTIK

(Fortsetzung)

14. HISTOPATHOLOGISCHES GRADING

A. Grading nach Beckwith und Palmer (1978)

- 1 ☐ Keine Anaplasie
- 2 ☐ Fokale Anaplasie
- 3 ☐ Diffuse Anaplasie
- 4 ☐ Sarkomatös

B. Grading nach Schmidt und Harms (1982) (unter Einbezug der Wilmstumor-Varianten)

- 1 ☐ konnatales mesoblastisches Nephrom
- 2 ☐ fetales rhabdomyomatöses Nephroblastom
- 3 ☐ zystisches, partiell differenziertes Nephroblastom
- 4 ☐ Nephroblastom mit Standardrisiko ("übliches Nephroblastom")
- 5 ☐ Nephroblastom mit fokaler oder diffuser Anaplasie
- 6 ☐ stromareiches sarkomatöses Nephroblastom (klarzelliges Nephroblastom, Rhabdoidtumor)
- 7 ☐ rhabdomyosarkomatöses Nephroblastom

C. Bemerkungen zur histologischen Diagnose:

.....

.....

15. Wurde eine HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNG an zentraler Stelle durchgeführt ?

- ☐ Nein Ja : ☐ Kiel (Prof. Harms)
- ☐ an anderer Stelle, wo ? :

16. STADIUM (nach National Wilms Tumor Study)

- 1 ☐ I Tumor auf eine Niere beschränkt und vollständig entfernt (Oberfläche der Kapsel intakt, keine Ruptur bei Entfernung, keine Überbleibsel nach Tumorentfernung)
- 2 ☐ II Tumorausdehnung über Niere hinaus, aber vollständige Entfernung möglich (z.B. Ausdehnung durch Pseudokapsel hindurch, Gefäße außerhalb der Niere infiltriert)
 - 21 ☐ ohne Lymphknotenbefall paraaortal
 - 22 ☐ mit Lymphknotenbefall paraaortal
- 3 ☐ III Nichthämatogener Residualtumor im Abdomen; intraoperative oder frühere Tumorrupturn, peritoneale Oberflächen besät; Lymphknoten außerhalb der paraaortalen Ketten infiltriert; Tumor nicht komplett entfernt wegen Ausdehnung (lokal) in vital bedeutsame Strukturen
- 4 ☐ IV Hämatogene Metastasen (Fern-); z.B. Leber, Lunge, Hirn, Knochen
- 5 ☐ V Bilateraler Tumor (initial oder nacheinander)

TNM - KLASSEIFIKATION

17. PRÄTHERAPEUTISCH

T	N	M

18. POSTOPERATIV

pT	pN	pM

Erläuterungen :

- TX Inadäquate Information
 T0 Keine Evidenz für Primärtumor
 T1 Fläche von Tumor und Niere weniger als 80 cm²
 T2 Fläche von Tumor und Niere größer als 80 cm²
 T3 Klinisch rupturierter Tumor

T4 Bilateraler Tumor

NX Inadäquate Information

NO Regionale Lymphknoten normal

N1 Regionaler Lymphknotenbefall

MX Inadäquate Information

MO Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen nachweisbar

- pTX Inadäquate Information
 pT0 Keine Evidenz für Primärtumor
 pT1 Tumor intrarenal; vollständig resezierbar

pT2 Tumor überschreitet die Kapsel; vollständig resezierbar

pT3A Tumor überschreitet die Kapsel; mikroskopischer Resttumor nachgewiesen

pT3B Tumor überschreitet die Kapsel; makroskopischer Resttumor nachgewiesen im Tumorbett, Tumorrupitur

pT4 Bilaterale Tumoren

pNX Keine Lymphknoten reseziert, inadäquate Information

pNO Untersuchte Lymphknoten negativ

pN1 Befallene Lymphknoten vollständig reseziert

pN2 Befallene Lymphknoten unvollständig reseziert

pMX Inadäquate Information

pMO Keine Fernmetastasen

pM1 Metastasen klinisch, chirurgisch und/oder histologisch nachgewiesen

19. LOKALISATION BEI FERNMETASTASEN

- | | | | |
|---|--------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| ☐ Lunge | ☐ Lymphknoten | ☐ Skelett | ☐ Leber |
| ☐ Knochenmark | ☐ Gehirn | ☐ Pleura | |
| ☐ Sonstiges: | | | |

20. ABSCHLUSS DER PRÄTHERAPEUTISCHEN DIAGNOSTIK:

--	--	--	--	--	--

(TT/MM/JJ)

21.

ALLGEMEINZUSTAND VOR DER THERAPIE

- ☐ Normale Aktivität, keine Beeinträchtigung
☐ Geringe Beeinträchtigung, jedoch keine zusätzliche Hilfe erforderlich
☐ Altersentsprechende Aktivität stark eingeschränkt (z.B. kein regelmäßiger Kindergarten- bzw. Schulbesuch möglich)
☐ Bettlägerig, pflegebedürftig
☐ Keine Angabe

OPERATION DES PRIMÄRTUMORS

22. Falls OPERATION NICHT DURCHGEFÜHRT, Grund:

.....

23. OPERATIONSdatum:

--	--	--	--	--	--	--	--

(TT/MM/JJ)

24. RADIKALITÄT:

- ☐ Makroskopisch total
☐ Subtotal oder partiell
☐ Laparotomiert, Tumor inoperabel

25. CHIRURGISCHE KOMPLIKATIONEN
☐ Nein

☐ Ja, welche ? :

.....

WEITERE OPERATIONEN

26. ANLASS:

- ☐ Rezidiv ☐ nach vorhergehender Radio- und/oder Chemotherapie
☐ Metastase(n) ☐ unvollständige Erstoperation

Sonstiges:

.....

27. OPERATIONSdatum:

--	--	--	--	--	--	--	--

(TT/MM/JJ)

28. ART DER OPERATION:

.....

29. RADIKALITÄT:

- ☐ makroskopisch total
☐ subtotal oder partiell
☐ Probeexcision

30. KOMPLIKATIONEN
☐ Nein

☐ Ja, welche ? :

.....

RADIOTHERAPIE

31. Falls Radiotherapie NICHT DURCHGEFÜHRT, Grund:

32. BEGINN:

--	--	--	--	--	--

 (TT/MM/JJ)

33. STRAHENART:

☐ Co ⁶⁰

☐ Beschleuniger

34. BESTRAHLUNGSSENDE:

--	--	--	--	--	--

 (TT/MM/JJ)

35. GESAMTHERDDOSIS:

--	--	--	--	--

 Gy

36. KOMPLIKATIONEN

☐ Nein

☐ Ja, welche ? :

37. THERAPIE ABGEBROCHEN ?

☐ Nein

☐ Ja, Grund:

CHEMOTHERAPIE

38. Falls Chemotherapie NICHT DURCHGEFÜHRT, Grund:

39. BEGINN:

--	--	--	--	--	--

 (TT/MM/JJ)

40. War eine MODIFIKATION erforderlich ?

☐ Nein

☐ Ja, welche ? :

41. KOMPLIKATIONEN

☐ Nein

☐ Ja, welche ? :

42. THERAPIE ABGEBROCHEN ?

☐ Nein

☐ Ja, Grund:

BEI SONSTIGER THERAPIE

43. BEGINN:

--	--	--	--	--	--

 (TT/MM/JJ)

44. ART:

45. KOMPLIKATIONEN

☐ Nein

☐ Ja, welche ? :

46. THERAPIE ABGEBROCHEN

☐ Nein

☐ Ja, Grund:

47. Nicht therapiebedingte KOMPLIKATIONEN

☐ Nein

☐ Ja, welche ? :

48.

TUMORSTATUS

(am Ende der Radiotherapie bzw. bei erster Entlassung aus stationärer Behandlung)

erhoben am

--	--	--	--	--	--

 (TT/MM/JJ)

RESTTUMOR: ☐ keiner ☐ Verdacht ☐ < 2 cm ☐ > 2 cm

REST-LYMPHKN.: ☐ keine ☐ Verdacht ☐ einer ☐ mehrere

REST-METASTASEN: ☐ keine ☐ Verdacht ☐ ein Organ ☐ mehrere Organe

REZ.-TUMOR ☐ keiner ☐ Verdacht ☐ ja

neu aufgetretene
METASTASE: ☐ keine ☐ Verdacht ☐ ja

49.

ALLGEMEINZUSTAND

(zu dem unter 48. angegebenen Zeitpunkt)

1 ☐ Normale Aktivität, keine Beeinträchtigung

2 ☐ Geringe Beeinträchtigung, jedoch keine zusätzliche Hilfe erforderlich

3 ☐ Altersentsprechende Aktivität stark eingeschränkt, (z.B. kein regelmäßiger Kindergarten - bzw. Schulbesuch möglich)

4 ☐ Bettlägerig, pflegebedürftig

5 ☐ Intensive Behandlung notwendig, schwerstkrank, moribund

6 ☐ Keine Angabe

50. Wird die weitere Therapie in IHRER KLINIK durchgeführt ? ☐ Ja

☐ Nein, wo ? :
.....

BEI VERSTORBENEN :

51. STERBEDATUM:

--	--	--	--	--	--

 (TT/MM/JJ)

52. TODESURSACHE:

- 1 ☐ tumorbedingt

2 ☐ nicht tumorbedingt

3 ☐ therapiebedingt

4 ☐ fraglich

53. AUTOPSIE: ☐ Nein ☐ Ja

54. Ist der Patient in eine THERAPIESTUDIE aufgenommen ? ☐ Nein ☐ Ja

55. Das schriftliche EINVERSTÄNDNIS der Sorgeberechtigten zur maschinellen
Verarbeitung der Patienten - Daten
☐ liegt vor ☐ wurde verweigert ☐ konnte noch nicht eingeholt werden

Klinikspezifische Erhebungen / Bemerkungen :

L E B E N S L A U F

- 04.02.1955 in Mainz geboren, als Sohn des
 Dipl.-Volkswirt Ferdinand Schwenger und
 seiner Frau Erna Schwenger, geb. Dolejschka
- 12.04.1961 Einschulung in die Grundschule Rüsselsheim
- 17.05.1974 Abitur am Immanuel-Kant-Gymnasium
- 05.06.1974 Praktika in einem Kinderheim und bei der
bis Adam Opel AG
30.09.1974
- 01.10.1974 Bundeswehr (Sanitätsdienst)
bis
31.12.1975
- 01.01.1976 Praktika und Studium des Wirtschafts-
bis ingenieurwesens an der TH Darmstadt
31.03.1978
- 01.04.1978 Angestellt im Stadtkrankenhaus Rüsselsheim
bis als Krankenpflegehelfer
31.07.1978
- 01.10.1978 Ausbildung zum Kinderkrankenpfleger an der
bis Kinderkrankenpflegeschule der Universitäts-
09.05.1980 Kinderklinik Heidelberg.
- Diese Ausbildung wurde vorzeitig beendet, da
- 09.05.1980 Beginn des Medizinstudiums an der
bis Universität Düsseldorf
04.08.1980
- 01.10.1980 Wechsel nach dem ersten Semester an die
 Universität Mainz
- 21.05.1986 Beendigung des Studiums mit Bestehen des
 dritten Staatsexamens

